



Reserve-Antibiotika, Antibiotika-Verbrauch, Antibiotika-Reserve Sachstandsbericht

IMPRESSUM

Herausgeber Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV)
Leibnizstraße 10, 45659 Recklinghausen
Telefon 02361 305-0, Telefax 02361 305-3215, E-Mail: poststelle@lanuv.nrw.de
Fachbereich 87 Tiergesundheit, Tierarzneimittel

Landeszentrum Gesundheit des Landes Nordrhein-Westfalen (LZG.NRW)
Von-Stauffenberg-Straße 36, 48151 Münster
Fachgruppe Infektiologie und Hygiene

Dieser Sachstandsbericht enthält die vorläufigen Erkenntnisse der Herausgeber. Die Daten zum humanmedizinischen Bereich sind auf dem Stand von April 2015 (Kapitel 2-5), die Daten zum veterinärmedizinischen Bereich von September 2014 (Kapitel 6-9).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis.....	11
1. Einleitung.....	13
2. Antibiotika-Verbrauchsdatenlage im humanmedizinischen Bereich	16
2.1. Verbrauchsdaten von Antibiotika im ambulanten Bereich.....	16
2.1.1. Ambulanter Verbrauch in Deutschland	17
2.1.2. Ambulanter Verbrauch in Europa	22
2.1.3. Verbrauch der Bundesländer in Deutschland	24
2.1.4. Verbrauch nach Facharztgruppen	27
2.1.5. Verbrauch nach Altersgruppen.....	28
2.1.6. Saisonale Verordnungsmuster	30
2.1.7. Fazit.....	31
2.1.8. Aktivitäten zum Antibiotikamonitoring im ambulanten Bereich und zur Prävention von Antibiotikaresistenzen im Rahmen des EU Projektes EurSafety Health-net.....	31
2.2. Verbrauchsdaten von Antibiotika im stationären Bereich.....	33
2.2.1. Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung.....	35
2.2.2. Antibiotikaverbrauch nach Krankenhausgröße	35
2.2.3. Antibiotikaverbrauch nach Fachabteilung/Stationsart	36
2.2.4. Verbrauchsdichte nach Region	39
2.2.5. Antibiotikaklassen	39
2.2.6. Aktuelle Entwicklungen der Antibiotikaaanwendung.....	41
2.2.7. Fazit.....	43
2.2.8. Aktivitäten zu Antibiotikamonitoring im stationären Bereich im Rahmen des EU Projektes EurSafety Health-net.....	44
3. Resistenzdaten und -trends zu antibiotikaresistenten Bakterien	45
3.1. Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	46

3.2. Aminoglykosid- und Vancomycinresistente Enterokokken (VRE)	50
3.3. Multiresistente Gramnegative Stäbchen (MRGN)	51
3.4. Clostridium difficile	57
3.5. Fazit	57
4. Strategien und Empfehlungen	58
4.1. Gesetzliche Regelungen	58
4.2. Fachgesellschaften	60
4.3. Konzept des Antibiotic Stewardship	60
4.4. Initiativen	61
4.4.1. Internationale Public Health- und Infektionsschutzinstitutionen	61
4.4.1.1. World Health Organization (WHO)	61
4.4.1.2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	67
4.4.2. Deutschland	68
4.4.2.1. 10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger	68
4.4.2.2. Deutsche Antibiotikaresistenzstrategie (DART)	70
4.4.2.3. Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie	74
4.4.2.4. Aktionsplan Hygiene NRW	75
4.5. Strategien zur Neuentwicklung von Antiinfektiva	76
5. Schnittstellen/ Zusammenarbeit	79
6. Antibiotika-Verbrauchsdatenlage im veterinärmedizinischen Bereich	81
6.1. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland	81
6.2. Vet Cab Studie	85
6.3. Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung	90
6.4. Der Antibiotikaverbrauch in Deutschland im Vergleich zu anderen Staaten der EU	90
7. Resistenzdaten und -trends von antibiotikaresistenten Bakterien in der Veterinärmedizin	94
7.1. Resistenzvorkommen bei lebensmittelliefernden Tieren	94
7.2. Resistenzvorkommen bei nicht lebensmittelliefernden Tieren	95
7.3. Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette	97

8.	Auswirkungen von Antibiotika auf die Umwelt	99
8.1.	Boden	99
8.1.1.	Eintrag in Böden.....	99
8.1.2.	Verhalten und Wirkungen in Böden	100
8.1.3.	Transfer in Pflanzen	102
8.1.4.	Fazit	103
8.2.	Wasser.....	103
8.2.1.	Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen in Oberflächengewässern	103
8.2.2.	Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Grundwasser	111
8.2.3.	Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Rohwasser und in Trinkwasserressourcen.....	113
8.2.4.	Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Trinkwasser	114
8.2.5.	Zusammenfassung der Antibiotikabefunde im Grund-, Roh- und Trinkwasser...	115
8.2.6.	Untersuchungen zu antibiotikaresistenten Keimen in Trinkwasser, Grundwasser, Oberflächenwasser	116
8.2.7.	Bewertung hinsichtlich der Relevanz für Gewässer und das Trinkwasser	117
8.3.	Luft	119
9.	Strategien und Empfehlungen	122
9.1.	Darstellung des geltenden Rechtsrahmens	122
9.2.	Das Antibiotika-Minimierungskonzept nach der 16. AMG-Novelle	125
9.3.	Nutzung der Erkenntnisse zu Biofilmen in Tränkwassersystemen.....	126
9.4.	Beispiele zur Verbesserung der Tiergesundheit in der Nutztierhaltung	127
9.5.	Impfprogramme.....	129
10.	Fazit und Ausblick	130
	Anhang I Resistenzvorkommen bei lebensmittelliefernden Tieren	133
	Anhang II Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette	137
	Alphabetisches Literaturverzeichnis	151

Abkürzungsverzeichnis

ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
ART	Antiinfektiva, Resistenz und Therapie
Abs.	Absatz
APP	Actinobacillus pleuropneumoniae
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BfT	Bundesverband für Tiergesundheit
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Landwirtschaft
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
caMRSA	Community acquired MRSA
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cephalosp.	Cephalosporine
COMBACTE	Combating Bacterial Resistance in Europe
DART	Deutsche Antibiotika Resistenz Strategie
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
DDD	Definierte Tagesdosen
D	Day/Tag
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
EMA	European Medicines Agency
EFSA	European Food Safety Authority
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase

FAO	Food and Agriculture Organisation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherungen
Gen.	Generation
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LK	Landkreis
laMRSA	livestock associated MRSA
LANUV	Landesamt für Natur- Umwelt- und Verbraucherschutz NRW
LZG.NRW	Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen
MABUSE	Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation
Mg	Milligramm
MRGN	Multiresistente Gramnegative
MRSA	Methicillin-resistentes <i>Staphylococcus aureus</i>
MHK	Minimale Hemmstoff Konzentration
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
ND4BB	New Drugs for Bad Bugs
NRZ	Nationales Referenzzentrum
OIE	World Organisation for animal health
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PCU	Population Correction Unit
RDD	Recommended Daily Dose
RL	Richtlinie
spp.	Subspezies
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
SK	Stadtkreis
STEC	Shiga-Toxin-bildende E. coli
TAR	Tierarzneimittel Abgabemengen Register
T	Tonnen
TiHo	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
TÄHAV	Verordnung über tierärztliche Hausapotheken
TROCAR	Translational Research on Combating Antimicrobial Resistance
Vet Cab	Veterinary Consumption of Antibiotics
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken

VTEC	Verotoxinbildende <i>Escherichia coli</i>
VO	Verordnung
WHO	World Health Organization
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in DDD) sowie des Antibiotikaumsatzes (in €) in den letzten sechs Jahren (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)	17
Abbildung 2: Ambulante Antibiotikaverordnungsdichte in Deutschland in den letzten Jahren, ausgedrückt als (WHO) DDD pro 1.000 Versichertentage.	20
Abbildung 3: Verordnungsentwicklung ausgewählter Fluorchinolone (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in verschiedenen Regionen Deutschlands (jede Linie entspricht den Daten einer kassenärztlichen Vereinigung) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).	21
Abbildung 4: Ambulante Verordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Deutschland seit 2001 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).	22
Abbildung 5: Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschland (DE) im Vergleich zu europäischen Ländern bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (Quelle: WIdO sowie ESAC/ESAC-Net, Daten für 2006 [hellblau], 2008 [blau] und 2010 [dunkelblau]).....	24
Abbildung 6: Regionale Antibiotika-Verordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) im Jahr 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).	25
Abbildung 7: Antibiotika-Verordnungsdichte 2003, 2008 und 2011 (in DDD/1.000) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).	25
Abbildung 8: Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch der Antibiotika auf der Antibiotikaverordnungen in Deutschland für das Jahr 2011.	27
Abbildung 9: Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).	28
Abbildung 10: Anteil der Versicherten mit Antibiotikatherapie (Balken) und Tage mit Antibiotikatherapie (Linie) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2010 (Quelle: WIdO, Datenbasis: AOK-Verordnungsdaten, 2010).	29
Abbildung 11: Saisonaler Einsatz bestimmter Antibiotika in DDD pro 1.000 Versicherte (y-Achse) pro Monat (x-Achse) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, Daten für 1/2007 bis 6/2011).	30
Abbildung 12: Entwicklung 1991 bis 2011 der Fallzahlen (stationäre Aufnahmen) und mittleren Verweildauer in allen deutschen Krankenhäusern (inkl. Fachkrankenhäusern) (Quelle: Statistisches Bundesamt).	33
Abbildung 13: Teilnehmende Kliniken (Verträge) und Datenlieferungen (komplette Quartalsdaten) im ADKA-if-RKI-Projekt (Quelle: Infektiologie Freiburg).....	34

Abbildung 14: Antibiotikagesamtverbrauchsichte 2011 in Abhängigkeit der Krankenhausgröße (Mediane und Interquartilbereich) (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance).	36
Abbildung 15: Anteil von β -Lactamen (Cephalosporine, Penicilline und Carbapeneme) am Gesamtverbrauch von 75 am ADKA-if-RKI-Projekt beteiligten Krankenhäusern (x-Achse) in %RDD (y-Achse) im Jahre 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Projekt). Jeder Balken stellt ein Krankenhaus dar.....	40
Abbildung 16: Regionale Zuordnung der Abgabemengen ©BVL,.....	82
Abbildung 17: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen beim Broiler.....	87
Abbildung 18: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen bei Schweinen aller Nutzungsrichtungen.....	88
Abbildung 19: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen bei Rindern aller Nutzungsrichtungen.....	89
Abbildung 20: Vergleichende Darstellung für den Verkauf von antimikrobiellen Substanzen in der Tiermedizin für Tiere, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, anhand unterschiedlicher Wirkstoffklassen, gemessen in mg/PCU, von 25 Mitgliedsstaaten der EU im Jahr 2011	92
Abbildung 21: Viehbesatzdichte pro Gemeinde (Agrarstatistik NRW, 2010).....	106
Abbildung 22: Durch Drainagen beeinflusste Fließgewässerabschnitte nach Angaben der Landwirtschaftskammer NRW und des Westfälisch-Lippischen Landwirtschaftsverbands aus dem Jahr 2007. Braun: Fließgewässerabschnitte mit Drainage-Einfluss; blau: ohne Drainage-Einfluss.....	107
Abbildung 23: Resistenzraten bei kommensalen <i>E. coli</i> von wichtigen lebensmittelliefernden Tierarten. MW = Mittelwert der beobachteten jährlichen Resistenzraten, Max / Min = höchste / niedrigste beobachtete Resistenzrate.	136
Abbildung 24: Resistenz ausgewählter Serovare aus Schweinefleisch, Putenfleisch und Hähnchenfleisch gegen antimikrobielle Substanzen (Zoonosen-Monitoring 2009). Anzahl Substanzklasse, gegen welche die Isolate resistent waren.	138
Abbildung 25: Resistenz von <i>Salmonella</i> -Isolaten aus Hähnchenfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.....	139
Abbildung 26: Resistenzen bei <i>Campylobacter spp.</i> Anzahl der Wirkstoffklassen, gegen welche die Isolate resistent waren.	141
Abbildung 27: Vergleich der Resistenz von <i>Campylobacter</i> -Isolaten aus Masthähnchenbeständen und Hähnchenfleisch im Einzelhandel gegenüber antimikrobiellen Substanzen.....	141

Abbildung 28: Resistenz kommensaler <i>E. coli</i> aus Schweinefleisch, Kalbfleisch, Puten- und Hähnchenfleisch; Anzahl der Substanzklassen, gegen welche die Isolate resistent waren.	144
Abbildung 29: Resistenz von Isolaten kommensaler <i>E. coli</i> aus Putenfleisch und Hähnchenfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.....	145
Abbildung 30: Resistenz von Isolaten kommensaler <i>E. coli</i> aus Schweinefleisch und Kalbfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.....	146

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antibiotikaverordnungen (nach Tagesdosen) in 2011 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).....	18
Tabelle 2: Veränderungen im ambulanten Verordnungsvolumen (nach Tagesdosen) bestimmter Antibiotikaklassen 2006 bis 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).....	19
Tabelle 3: Regionale Unterschiede in der Verordnungsdichte bestimmter Antibiotikaklassen für 2011 in DDD/1.000 (Quellen: WIdO). Ost: neue Bundesländer und Berlin; Süd: Baden-Württemberg und Bayern; West: alle übrigen alten Bundesländer.....	26
Tabelle 4: Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).....	27
Tabelle 5: Antibiotikaverbrauchsdichten nach Stationsart. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD sowie RDD pro 100 Pflage tage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMSHealth] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance]).....	36
Tabelle 6: Anteil der pro Stationsart/Fachabteilung verordneten DDD (RDD) an allen DDD (RDD) im Krankenhaus (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 und 2008; ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011).	37
Tabelle 7: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Normalstationen nach Fachdisziplin in universitären und nichtuniversitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflage tage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if- RKI-Surveillance]).....	38
Tabelle 8: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Intensivstationen in universitären und nichtuniversitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflage tage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance]).	38

Tabelle 9: Verordnungsdichte (Mediane) nach Regionen 2011 in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflage tage und Vergleichswerte aus dem Jahr 2004 (Quellen: ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011; MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004).	39
Tabelle 10: Verbrauchsdichte ausgewählter Antibiotikagruppen in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflage tage im Jahr 2011 (Medianwerte; Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance).	39
Tabelle 11: Die TOP 15 verordneten Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch (in % RDD) im Jahr 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance) sowie Ränge in früheren Jahren (Vergleichszahlen für 2008 und 2004 aus dem MABUSE-Netzwerk).....	41
Tabelle 12: Prävalenz der nosokomialen Infektionen (NI) und der Antibiotika-Anwendung nach Fachrichtungen.....	42
Tabelle 13: Anteil der Indikationen für die prophylaktische Antibiotikagabe.	43
Tabelle 14: Meldungen von MRSA-Nachweise in Blut und Liquor pro 100.000 Einwohner in NRW von 2010 bis 2014, Abfrage der Datenbank (SurvNet) der Landesmeldestelle NRW, (Datenstand 01.03.2015).	48
Tabelle 15: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse und Abgabedifferenzen 2011 / 2013 in [t]	83
Tabelle 16: Tiermedizinisch eingesetzte Antibiotikawirkstoffe, die im Rahmen der Gewässerüberwachung in NRW bislang erfasst wurden	104
Tabelle 17: Überblick über die Gewässeruntersuchungen in Nordrhein-Westfalen	108
Tabelle 18: Ergebnisse der Gewässerüberwachung zu Human- (HAM) und Tierarzneimitteln (TAM) in den Zeiträumen 2009-2011 und 2012-2014 (Stand Januar 2015)	109
Tabelle 19: MRSA in verschiedenen Lebensmittelketten, Symposium zum Thema "Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette"	149

1. Einleitung

Der Begriff Antibiotika beschreibt natürlich gebildete, niedermolekulare Stoffwechselprodukte von Bakterien bzw. Pilzen, die schon in geringer Konzentration das Wachstum von anderen Bakterien hemmen (bakteriostatische Wirkung) oder diese abtöten (bakterizide Wirkung). Antibiotika werden seit ihrer Einführung in den 1940er Jahren als Arzneistoffe in der Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten verwendet. Durch die Antibiotikatherapie wurden in den letzten Jahrzehnten viele Erkrankungen behandelt und zahlreiche Todesfälle vermieden. Ihre Anwendung gilt als Meilenstein in der Geschichte der Medizin. Daher wurde „für die Entdeckung des Penizillins und seiner Heilwirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten“ im Jahr 1945 an die Entdecker des Penizillins, Alexander Fleming, Ernst Boris Chain sowie Howard W. Florey der Nobelpreis für Medizin/Physiologie verliehen. Die einstige „Wunderwaffe“ Antibiotikum ist insbesondere in den letzten Jahrzehnten in ihrer Wirksamkeit erheblich eingeschränkt worden. Dies ist auf die kontinuierliche Entwicklung von resistenten bzw. multiresistenten bakteriellen Klonen zurückzuführen, die sich im Rahmen der natürlichen evolutionsbiologischen Selektion, ausgelöst durch die Verwendung von Antibiotika, gebildet haben. Diese globale Problematik hat unterdessen auch die medizinischen Institutionen des ambulanten sowie stationären Bereichs in Deutschland erfasst. Dies ist z.B. auf resistente grampositive Bakterien wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), im letzten Jahrzehnt jedoch immer mehr multiresistente gramnegative (MRGN) Stäbchen-Bakterien, wie etwa Enterobakterien (z.B. *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, u.a.), *Acinetobacter* sp. bzw. *Pseudomonas* sp. zurückzuführen. Darüber hinaus ist die Mobilität bzw. Übertragbarkeit von Resistenzgenen zwischen bakteriellen Spezies ein weiteres bedeutsames Problem, vor allem im Zusammenhang mit der Ausbreitung von Multiresistenzen auch außerhalb von medizinischen Einrichtungen (z.B. extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Resistenz). Auch die Verwendung von Antimykotika (Antibiotika-Analoga gegen Pilze) ist vergleichbar eingeschränkt worden, wie am Beispiel von Fluconazol-resistenten *Candida* sp. zu beobachten.¹ Die Begünstigung der Ausbreitung resistenter Infektionserreger hat verschiedene Ursachen. Zum einen werden Antibiotika bzw. sog. Reserve- oder auch Breitbandantibiotika weiterhin unsachgemäß verschrieben (z.B. ca. 90% der Atemwegsinfektionen stellen keine Indikation für eine Antibiotikabehandlung

¹ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45; KÖCK R., MELLMANN A., SCHAUMBURG F., FRIEDRICH A.W., KIPP F. und BECKER K.: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. Deutsches Ärzteblatt International 45(2011), 761–767; GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93

dar²), zum anderen werden Hygienemaßnahmen im ambulanten wie auch stationären Bereich vernachlässigt, wenngleich ihre Wirkung nachgewiesen ist und durch entsprechende Expertenkommissionen (z.B. durch die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)) publiziert wurden. Weiterhin werden seit einigen Jahren immer weniger bzw. keine neuen Antibiotika entwickelt, um mit effektiven Arzneimitteln bekannte und auch zukünftig neuartige resistente Erreger behandeln zu können. Der unsachgemäße und übermäßige Antibiotikaverbrauch begünstigt zudem Durchfallinfektionen mit *Clostridium difficile*, was sich insbesondere im Verlauf des letzten Jahrzehnts im stationären Bereich zu einem Problem entwickelt hat. Die geschilderte „Public Health“-Problematik bzgl. der Antibiotika und Resistenz ist seit Jahrzehnten bekannt, allerdings wurde erst in den letzten Jahren durch Initiativen, Kampagnen und Projekte auf nationaler bzw. internationaler Ebene reagiert. Diesbezüglich beispielhaft dafür sind seit 2008 in Deutschland die Deutsche Antibiotika Resistenz Strategie (DART) hervorzuheben, in Europa seit 2013 das Projekt „New Drugs for Bad Bugs“ (ND4BB), in den USA seit 2010 die „10 x 20“ Initiative sowie global seit 2015 der „Global Action Plan on antimicrobial Resistance“ der WHO. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Kresken, Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, sollen im Folgenden bezugnehmend auf GERMAP 2012 die Situation bezüglich Antibiotika- und Verbrauchsdaten in Deutschland sowie unter Berücksichtigung aktueller Daten und Quellen zugehörige Resistenzdaten bezogen auf Deutschland dargestellt werden. Ausgehend von der Datenbasis im Bereich Humanmedizin werden für Aktivitäten zur Prävention Antibiotikaresistenter Erreger derzeitige und zukünftige Lösungsansätze auch im internationalen Kontext zusammengefasst und erörtert.

In der Tiermedizin stellt die Bekämpfung der Zunahme antibiotikaresistenter Keime eine aktuelle Herausforderung dar. Jeder Einsatz von antimikrobiellen Substanzen kann zu einer Resistenzentwicklung beitragen. Interessen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, des Tierschutzes und der Lebensmittelsicherheit stehen sich hier gegenüber.

Am 01. April 2014 trat die 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes in Kraft. Durch diese Gesetzesänderung sind Halter von Masttieren verpflichtet, den Einsatz von Antibiotika zu melden. Aus diesen Daten wird zukünftig die Therapiehäufigkeit für jeden Tierbestand ermittelt. Betriebe, in denen Tiere überdurchschnittlich häufig behandelt wurden, sind nun verpflichtet gemeinsam mit ihrem Tierarzt den Grund des erhöhten Antibiotikaeinsatzes zu ermitteln und gezielte Strategien zu entwerfen, um diesen zu senken.

Die Bundestierärztekammer hat in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten die „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tier-

² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

arzneimitteln“ herausgegeben. Damit steht den Tierärzten ein fundiertes Konzept zum Umgang mit dem Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin zur Verfügung.

Als weiteres Instrument zur Sicherung des Standes der veterinärmedizinischen Wissenschaft beim Einsatz von Antibiotika wurde vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) der Leitfaden „Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Trinkwasser“ für Tierärzte und Tierhalter erarbeitet.

Im veterinärmedizinischen Teil dieses Sachstandsberichtes werden die antibiotische Verbrauchslage in Deutschland und der EU, Resistenzdaten und –trends zu resistenten Bakterien sowohl bei Tieren, als auch in der Lebensmittelkette, die Auswirkungen von in der Veterinärmedizin verwendeten Antibiotika auf die Umwelt und Strategien und Empfehlungen zu Veränderungen dargestellt.

Anlässlich der 86. Konferenz der Gesundheitsminister wurde Nordrhein-Westfalen gebeten einen Sachstandsbericht zum Antibiotikaverbrauch und zu Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin zu erarbeiten. Zwischen dem Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen wurde abgestimmt, dass der Sachstandsbericht vom Landeszentrum Gesundheit und vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz erarbeitet werden soll. Dieser wird hiermit vorgelegt.

2. Antibiotika-Verbrauchsdatenlage im humanmedizinischen Bereich

2.1. Verbrauchsdaten von Antibiotika im ambulanten Bereich

Antibiotika gehörten im Jahr 2011 zu den umsatzstärksten Wirkstoffgruppen der Arzneimittelverordnungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV). Bezogen auf die Verordnungshäufigkeit (nach verordneten Packungen) nehmen sie seit vielen Jahren eine Spitzenposition (unter den ersten fünf) ein. Da es sich bei Infektionskrankheiten in aller Regel um akute, aber heilbare Erkrankungen handelt, ist mit der Therapie eine vergleichsweise kurze Behandlungsdauer verbunden und das Verordnungsvolumen (in Tagesdosen, DDD, defined daily doses nach ATC-WHO bzw. in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) modifizierten Form) ist weitaus geringer als das vieler anderer Arzneimittelgruppen wie beispielsweise das der Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika und Psychopharmaka.³ Kindern und Jugendlichen werden dabei offenbar häufiger Antibiotika als Erwachsenen verschrieben⁴. Anzahl der Verordnungen sowie DDD-Mengen waren in den letzten Jahren konstant. Im Jahr 2011 wurden 38 Mio. Verordnungen mit 358 Mio. DDD und einem Umsatz von 684 Mio. € gezahlt (Abb. 1).

³ SCHWABE, U. und PAFFRATH, D.: Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2012; ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁴ Bertelsmann Stiftung -Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern, Bremen 2012.

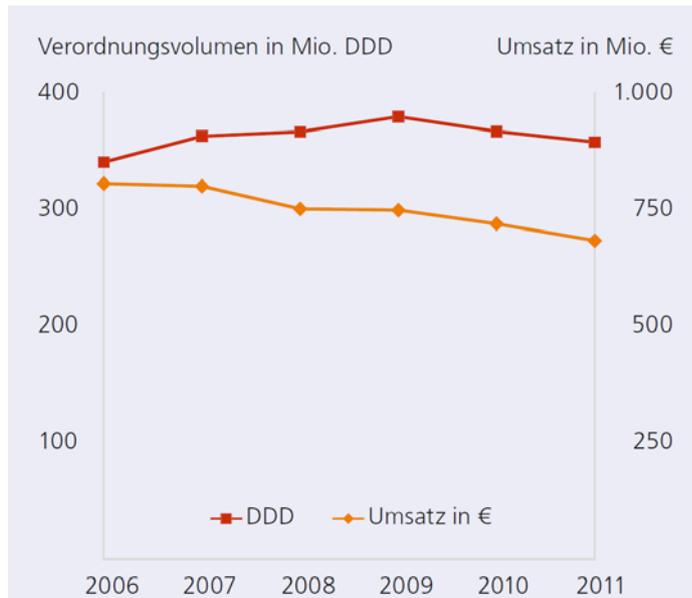


Abbildung 1: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in DDD) sowie des Antibiotikaumsatzes (in €) in den letzten sechs Jahren (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex) ⁵.

2.1.1. Ambulanter Verbrauch in Deutschland

An erster Stelle werden seit Jahren Basis-Penicilline verordnet, gefolgt von Oralcephalosporinen, Aminopenicillinen mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin. Darauf folgen Tetracycline und neuere Makrolide, Ketolide, Azalide (Tab. 1).

Amoxicillin (Gruppe der Aminopenicilline) war 2011 mit 72,6 Mio. DDD (2009: 78,3 Mio. DDD; 2008: 76,9 Mio. DDD; 2007: 77,3 Mio.) der meist verordnete Wirkstoff unter den Antibiotika, gefolgt von Doxycyclin (Tetracyclin) auf Platz zwei mit 55 Mio. DDD (2009: 54 Mio DDD; 2008: 55,9 Mio. DDD) und Cefuroximaxetil mit 41,4 mio DDD (Cephalosporine, β -Lactam-Antibiotika) auf der dritten Position (2009: 31,3 Mio. DDD; 2008: 22,6 Mio. DDD).⁶ Bei Kindern und Jugendlichen ist ein vergleichbarer Trend zu beobachten. Amoxicillin wird auch hier am häufigsten verordnet.⁷

⁵ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁶ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. ©GERMAP 2010; GERMAP 2010 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2011.

⁷ Bertelsmann Stiftung -Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern, Bremen 2012.

Tabelle 1: Antibiotikaverordnungen (nach Tagesdosen) in 2011 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).⁸

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	Mittlere DDD-Kosten in €
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	90,6	1,09
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	77,5	2,74
Tetracycline	66,3	0,72
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	46,6	2,25
Chinolone	37,5	3,34
Folsäureantagonisten	15,5	1,81
Nitrofurantoin und andere* spezielle Harnwegsantibiotika	11,6	1,80
Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure	6,6	2,70
Erythromycin und andere ältere Makrolide	5,9	2,15
Parenterale β -Lactame	0,3	59,16
Imidazole	< 0,1	21,45

*Nitroxolin und Fosfomycin-Trometamol

Bestimmte Antibiotika werden als Reserve-Antibiotika („Drug of last resort“) bezeichnet. Dabei handelt es sich üblicherweise um Breitspektrumantibiotika (z.B. Cephalosporine, Carbapeneme oder Fluorochinolone). Häufig werden solche Antibiotika eingesetzt, wenn der Erreger (noch) nicht diagnostiziert wurde (kalkulierte, ungezielte Initialtherapie im Ggs. zur gezielten Antibiotikatherapie auf Basis einer vorliegenden Labordiagnostik über den Erreger und bekannter *in vitro* Resistenz).⁹ Der Anteil von Reserveantibiotika-Verordnungen steigt seit vielen Jahren langsam, aber stetig an, so auch in den letzten Jahren (Tab. 2.). Dabei ist der Anstieg von Oralcephalosporinen, Aminopenicillinen, β -Lactamase-Inhibitoren sowie Fluxlocaxillin mit + 95% (2006–2011), Nitrofurantoin u.a. speziellen Harnwegsantibiotika mit + 35% und der von Chinolonen (+ 17%) ungewöhnlich hoch. Der Verbrauch der Basispenicilline, Tetracycline, Folsäureantagonisten u.a. sank im betrachteten Zeitraum z.T. deutlich.¹⁰

⁸ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁹ HAHN, H., KAUFMANN, S., SCHULZ, T. und SUERBAUM, S.: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer Verlag, Berlin, 2009.

¹⁰ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Tabelle 2: Veränderungen im ambulanten Verordnungsvolumen (nach Tagesdosen) bestimmter Antibiotikaklassen 2006 bis 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).¹¹

	Änderung
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	-8,6%
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β-Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	+95%
Tetracycline	-20,0%
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	+9,7%
Chinolone	+16,9%
Folsäureantagonisten	-27,2%
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	+34,8%
Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure	+11,4%
Erythromycin und andere ältere Makrolide	-32,0%
Parenterale β-Lactame	-4,2%
Alle Antibiotika	+5,1%

Die Zahlen zum Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich lassen sich am besten in Form von DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (DDD/1.000) als Verordnungsdichte beschreiben. Solche Zahlen stehen für die ca. als 70 Mio. GKV-Versicherten (85% der in Deutschland lebenden Bevölkerung) zur Verfügung.¹² Damit lassen sich regionale und internationale Vergleiche vornehmen. Abb. 2. zeigt die Entwicklung der so ausgedrückten Antibiotikaverordnungsdichte im ambulanten Bereich in Deutschland. Umgerechnet auf die GKV-Versicherten waren es im Jahr 2008 demnach knapp 14,6 DDD/1.000, im Jahr 2009 14,9 DDD/1.000.

¹¹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

¹² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

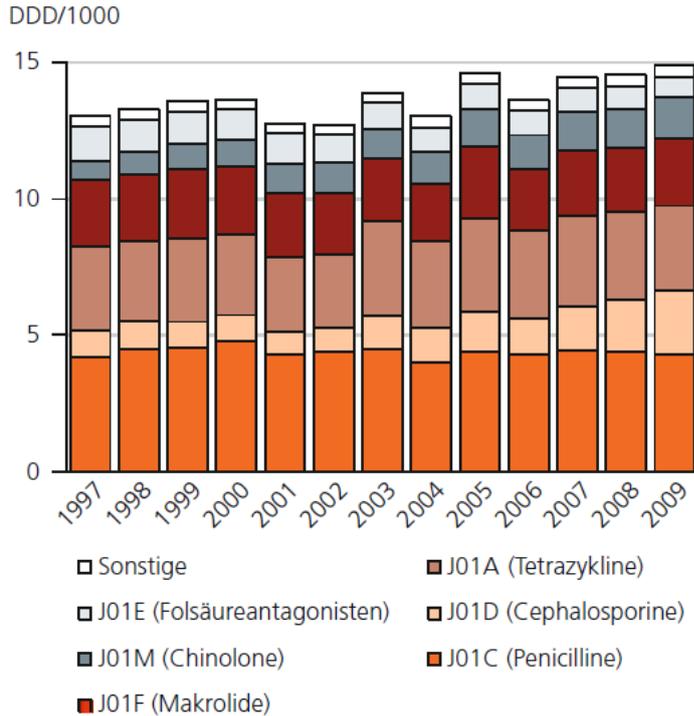


Abbildung 2: Ambulante Antibiotikaverordnungsdichte in Deutschland in den letzten Jahren, ausgedrückt als (WHO) DDD pro 1.000 Versichertentage.¹³

Beispielhaft für die Antibiotikagruppe der Fluorchinolone zeigt sich für die Jahre 2006 bis 2011 eine regionale Verordnungspräferenz (Abb. 3). Demnach stieg die Verordnungsdichte von Ciprofloxacin, bei Levofloxacin war eine Veränderung regional unterschiedlich zu beobachten, bei Norfloxacin war diese im Zeitraum gesunken, wohingegen bei Moxifloxacin eine Schwankung zu verzeichnen war (Abb. 3).

¹³ ©GERMAP 2010; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2010 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2011.

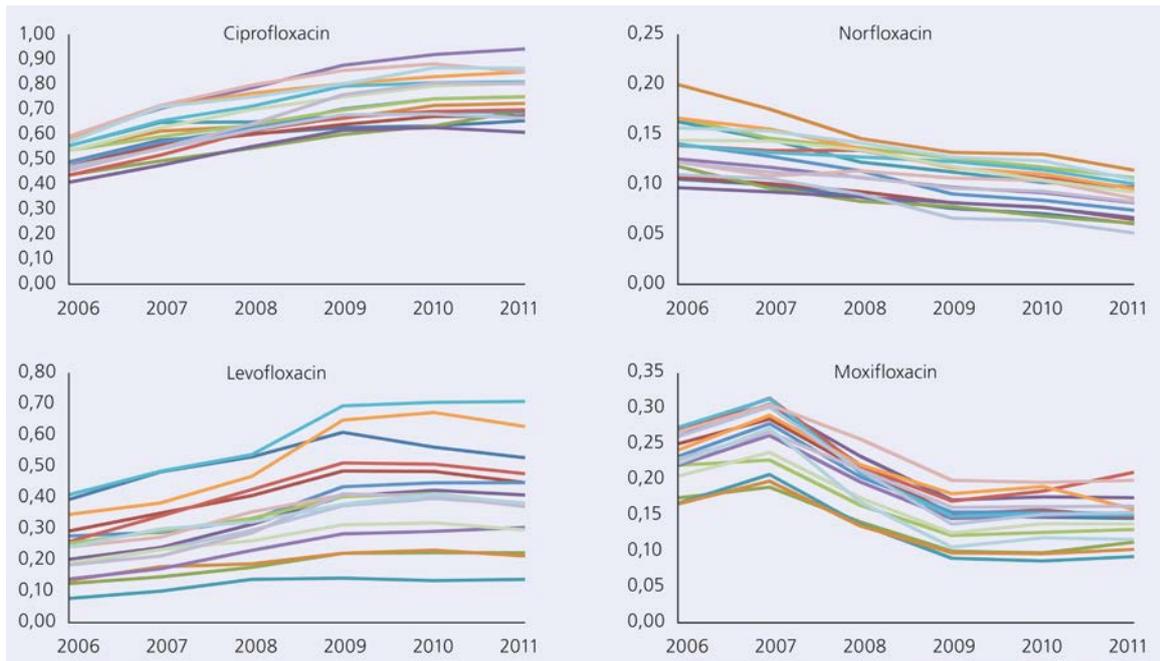


Abbildung 3: Verordnungsentwicklung ausgewählter Fluorchinolone (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in verschiedenen Regionen Deutschlands (jede Linie entspricht den Daten einer kassenärztlichen Vereinigung) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).¹⁴

¹⁴ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Die grundsätzliche Entwicklung der Antibiotikaverbrauchsdichte im ambulanten Bereich Deutschlands zeigt Abb. 4. Umgerechnet auf die GKV-Versicherten waren es im Jahr 2011 ca. 14,1 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag. Beim Vergleich mit früheren Publikationen (GERMAP 2008/2010, etc.) sollte berücksichtigt werden, dass hier ggf. noch frühere, heute nicht mehr gültige DDD-Definitionen berücksichtigt wurden. Verwendet man auch retrospektiv die heute gültigen Dosisdefinitionen (Abb. 4), ist in den letzten zehn Jahren ein leichter Anstieg festzustellen.

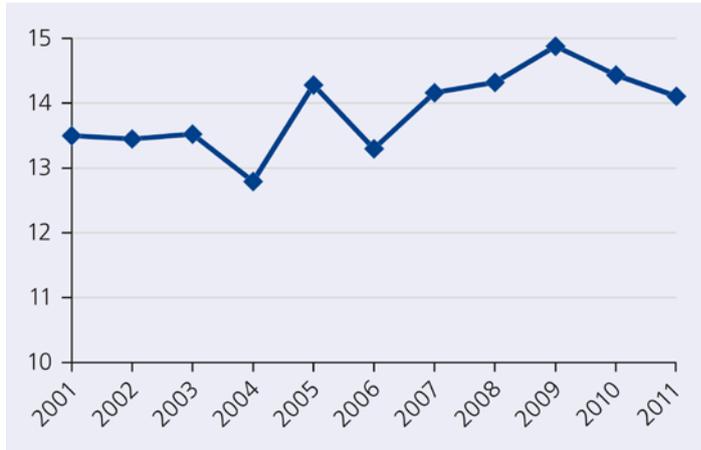


Abbildung 4: Ambulante Verordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Deutschland seit 2001 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).

Mittels Hochrechnungen ergibt sich aus den Zahlen der Verordnungsdichten im ambulanten Bereich eine Größenordnung von 85% für den Anteil der verschriebenen Antibiotika am Gesamtverordnungsvolumen gegenüber 15% im stationären Bereich, was sich im Rahmen europäischer Werte bewegt (zwischen 80 und 90%). Insgesamt beträgt der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin umgerechnet jährlich ca. 700 bis 800 Tonnen gegenüber ca. 1700 Tonnen in der Veterinärmedizin.¹⁵

2.1.2. Ambulanter Verbrauch in Europa

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt Deutschland mit der ambulanten Verordnungsdichte von knapp 15 DDD/1.000 im unteren Drittel – zusammen mit den Niederlanden, Österreich, den skandinavischen Ländern, Slowenien, Russland und der Schweiz (Abb.5). Griechenland, Zypern, Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg lagen sowohl in 2006, 2008 und 2010 in der europäischen Spitzengruppe mit dem größten Verbrauch. Die dortigen Ärztinnen und Ärzte verordneten teilweise mehr als doppelt so viele Antibiotika wie die Deutschen. Die Größenordnungen haben sich in den letzten Jahren kaum geändert. Bei einigen Ländern sind

¹⁵ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

offenbar Anstiege zu beobachten, wie z.B. in Dänemark, Finnland oder Großbritannien. Die Zahlen für die Niederlande oder die Schweiz (ca. 10 bis 11 DDD/1.000) zeigen das „untere“ Ende der Verordnungsdichte in modernen Gesellschaften ohne erkennbare Qualitätseinbußen und können insofern als Hinweis auf noch nicht ausgenutzte Optimierungsmöglichkeiten im Deutschen Gesundheitssystem interpretiert werden (Abb. 5). Untersuchungen aus Deutschland zeigen, dass der Griff zum Rezept bei Atemwegsinfektionen in vielen Fällen hinterfragt werden kann und sollte: 90% dieser Erkrankungen stellen keine Indikation für eine Antibiotikabehandlung dar und sind meist viralen Ursprungs, sodass Antibiotika keine Wirkung haben. Ähnliches lässt sich für Kinder und Jugendliche in Deutschland beobachten. Antibiotika werden bei Kindern und Jugendlichen besonders häufig bei Pneumonie, aber auch bei Otitis Media (Mittelohrentzündung) verordnet. Für Otitis media bei Kindern ist zunächst die Behandlung mit einem Schmerzmittel vorzuziehen, um die infektionsbedingten Ohrenscherzen zu behandeln. Die Symptome entwickeln sich bei einer akuten Otitis media in der Regel sehr rasch, verschwinden bei etwa 60% der Kinder jedoch wieder nach 24 Stunden ohne Antibiotikatherapie; bei etwa 80% der Kinder geht die Erkrankung nach rund drei Tagen vorüber.¹⁶ Bei Bronchitis ließen sich nach dieser Untersuchung die Antibiotikaverordnungen durch Hausärztinnen und Hausärzte in Nordrhein-Westfalen um 40–60% senken– allein durch verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation– ohne Verwendung von Biomarkern wie C-reaktives Protein oder Procalcitonin-Tests, die z.B. für Atemwegsinfektionen eine Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen erlauben. Neue Untersuchungen mit Placebo bei älteren Menschen mit Husten konnten offenbar zeigen, dass die Gabe von Amoxicillin keine bessere Wirkung zeigt als das Placebo.¹⁷

¹⁶ ROSENFELD, R.M. und KAY, D.: Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 10(2003), 1645-1657.; Bertelsmann Stiftung -Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern, Bremen 2012

¹⁷ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2014.

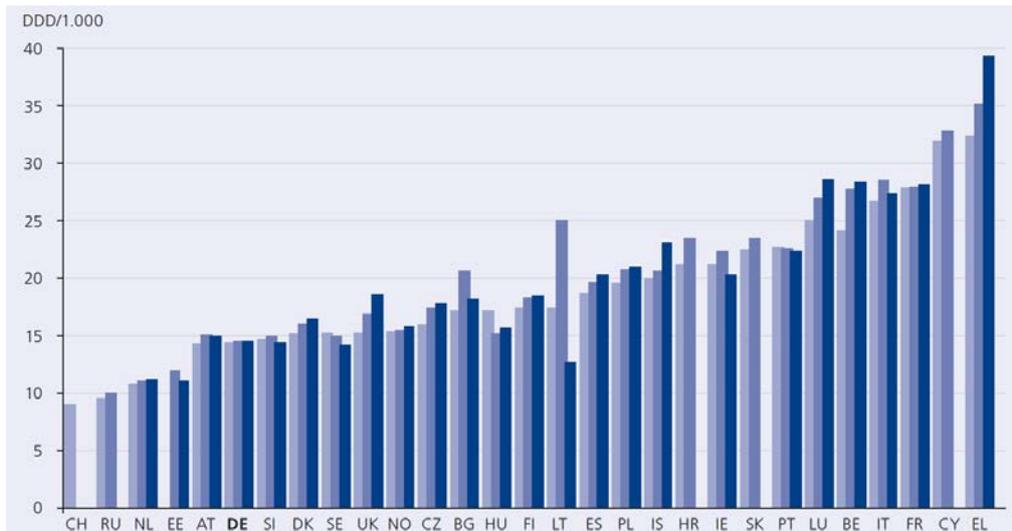


Abbildung 5: Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschland (DE) im Vergleich zu europäischen Ländern bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (Quelle: WHO sowie ESAC/ESAC-Net, Daten für 2006 [hellblau], 2008 [blau] und 2010 [dunkelblau]).¹⁸

2.1.3. Verbrauch der Bundesländer in Deutschland

Innerhalb Deutschlands wurden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch explizit erstmals für 2001 ausgewertet und in aller Deutlichkeit beschrieben. Insbesondere in den westlichen Regionen (alte Bundesländer) verordneten Ärztinnen und Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den neuen Bundesländern im Osten. Diese regionalen Unterschiede haben sich seither nicht wesentlich verändert (Abb. 6 und 7). Im Jahr 2005 beispielsweise variierten die Verordnungsdichten in den alten Bundesländern zwischen 13,9 DDD/1.000 (Baden-Württemberg) und 18,3 DDD/1.000 (Saarland), die deutlich über denen der neuen Bundesländer lagen (9,8 bis 11,7 DDD/1.000). Die Daten für 2011 zeigen eine Schwankungsbreite von 10,6 (Sachsen) bis 17,3 DDD/1.000 (Nordrhein-Westfalen). NRW war im Jahr 2011 offenbar Spitzenreiter.¹⁹

¹⁸ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

¹⁹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.



Abbildung 6: Regionale Antibiotika-Verordnungsdichte 2003, 2008 und 2011 (in DDD/1.000) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).²⁰



Abbildung 7: Antibiotika-Verordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) im Jahr 2011 nach KV-Regionen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).²¹

Die regionalen Verschreibungspräferenzen sind in Tab. 3 gelistet. Auffällig sind der niedrigere β -Lactamverbrauch (vor allem Basispenicilline und Oralcephalosporine) in den neuen Bundesländern. Der Verbrauch von Tetracyclinen, Chinolonen und neuen Makroliden ist in etwa vergleichbar (Tab. 3).

²⁰ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

²¹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Tabelle 3: Regionale Unterschiede in der Verordnungsdichte bestimmter Antibiotikaklassen für 2011 in DDD/1.000 (Quellen: WIdO). Ost: neue Bundesländer und Berlin; Süd: Baden-Württemberg und Bayern; West: alle übrigen alten Bundesländer.²²

	Ost	Süd	West
Basispenicilline	1,95	3,00	4,55
Tetracycline	2,52	2,26	2,85
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	2,53	2,99	3,32
Neuere Makrolide / Ketolide / Azalide	1,72	1,66	1,99
Chinolone	1,37	1,45	1,54
Folsäureantagonisten	0,49	0,56	0,69
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	0,40	0,37	0,53
Erythromycin und andere ältere Makrolide	0,24	0,15	0,27
Lincosamide /Streptogramine / Fusidinsäure	0,26	0,20	0,29

²² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.1.4. Verbrauch nach Facharztgruppen

Der Anteil der Hausärztinnen und Hausärzten an allen Antibiotikaverordnungen (DDD) in Deutschland betrug im Jahr 2011 ca. 53% (Vergleich: 2003: 58%, 2005: 57%; 2008; 54%, Abb. 8) gefolgt von hausärztlich tätigen Internisten mit 14%.

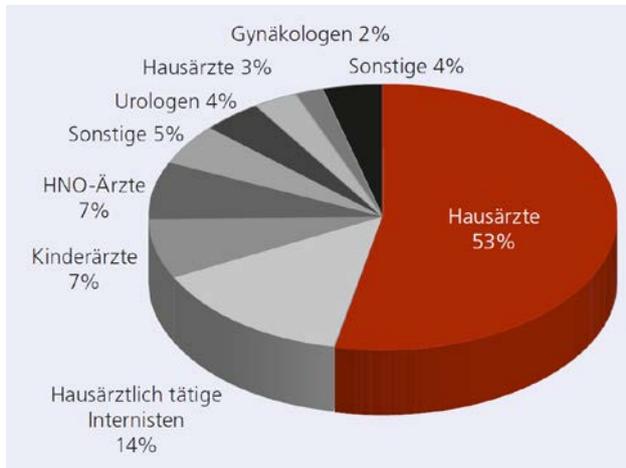


Abbildung 8: Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch der Antibiotika auf der Antibiotikaverordnungen in Deutschland für das Jahr 2011. ²³

Das höchste Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt zeigten die HNO-Ärzte, gefolgt von Urologen, Hausärzten und Kinderärzten (Tab. 4).

Tabelle 4: Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).²⁴

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika- DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.538
Urologen	5.211
Hausärzte	4.579
Kinderärzte	3.764
Hausärztlich tätige Internisten	3.656
Hautärzte	2.766

²³ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

²⁴ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.1.5. Verbrauch nach Altersgruppen

Ambulante Antibiotikaverordnungen sind im Kindesalter (< 10 Jahre), bei 16- bis 19-Jährigen und im hohen Lebensalter (≥ 90 Jahre) häufiger als in den anderen Altersgruppen (Abb. 9). Zu berücksichtigen ist dabei, dass Patientinnen und Patienten im höheren Lebensalter häufiger stationär eingewiesen werden und ein relativ größerer Anteil der Antibiotikaverordnungen hier über die stationäre Versorgung erfolgen dürfte (Abb. 9).

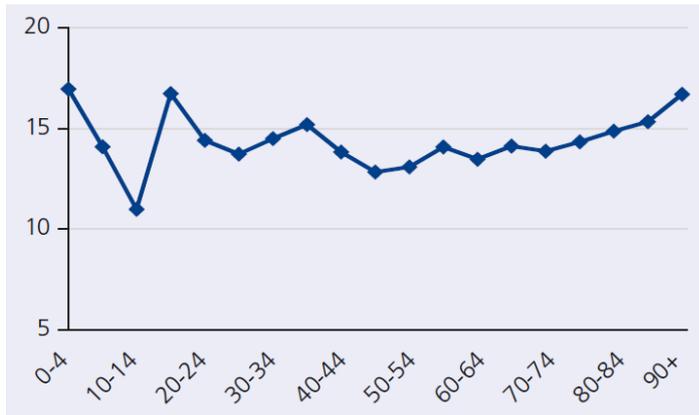


Abbildung 9: Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).²⁵

Die Verordnungshäufigkeit (in %) im Kindesalter ist beträchtlich. So wurden fast 70% der Kinder im Alter von unter 5 Jahren im Laufe des Jahres 2010 ein Antibiotikum verordnet (Abb. 10). Dieser Wert ist etwa doppelt so hoch wie für den Rest der anderen Altersgruppen. Die Anzahl der Tage mit Antibiotikatherapie steigt hingegen bis zum Eintreten in das Erwachsenenalter an und weist erst mit dem Rentenalter einen leichten Rückgang auf – hier ist allerdings die gleichzeitige Zunahme der Krankenhausbehandlungen mit dem Alter ebenfalls zu berücksichtigen.

²⁵ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

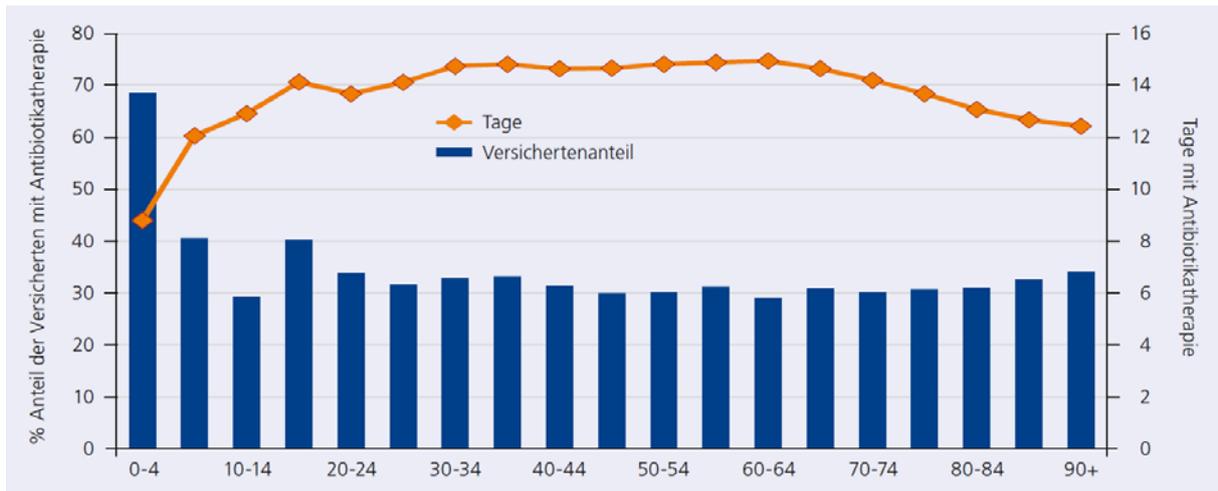


Abbildung 10: Anteil der Versicherten mit Antibiotikatherapie (Balken) und Tage mit Antibiotikatherapie (Linie) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2010 (Quelle: WIdO, Datenbasis: AOK-Verordnungsdaten, 2010).²⁶

Altersspezifisch variiert die am häufigsten verordnete Stoffgruppe. Im Kindesalter werden vornehmlich Basispenicilline und Oralcephalosporine zur Therapie eingesetzt. Ab dem 5. Lebensjahr nimmt der Verbrauch an Oralcephalosporinen zugunsten des Verbrauches neuerer Makrolide deutlich ab. Mit zunehmendem Alter nehmen Tetracyclin-Verordnungen an Häufigkeit zu, ab dem 45. Lebensjahr stellen sie dann die verordnungstärkste Antibiotikaklasse dar, gefolgt von Basispenicillinen, Oralcephalosporinen und neueren Makroliden. Ab dem 60. Lebensjahr werden Fluorchinolone bereits häufiger eingesetzt als neuere Makrolide und stehen nach den Tetracyclinen, Oralcephalosporinen und Penicillinen an vierter Stelle. Im hohen Alter gewinnen Fluorchinolone immer mehr an Bedeutung und werden ab dem 80. Lebensjahr nach Oralcephalosporinen als zweithäufigste Klasse eingesetzt. Auch das Verordnungsvolumen der Harnwegsantibiotika nimmt ab dem 70. Lebensjahr deutlich zu. Anders als bei Erwachsenen bzw. beim Gesamtverbrauch zeigen die regionalen Verordnungsprävalenzzahlen bei Kindern keinen Gradienten von Ost nach West.²⁷

²⁶ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

²⁷ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.1.6. Saisonale Verordnungsmuster

Zwischen 2007 und 2011 wurden nicht nur β -Lactame, sondern auch Makrolide und Fluorchinolone vermehrt in den Wintermonaten (Peaks in Abb. 11) verschrieben. Am Beispiel des Cefuroximaxetil zeigt sich, dass eine Veränderung der einer zugehörigen Leitlinie offenbar (nur geringen) Einfluss gehabt haben könnte. Demnach hat die S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie/tiefe Atemwegsinfektion in der Auflage von 2009 im Ggs. zur Auflage von 2005 davon abgeraten, Oralcephalosporine wie Cefuroximaxetil zu verwenden (Abb. 11).²⁸

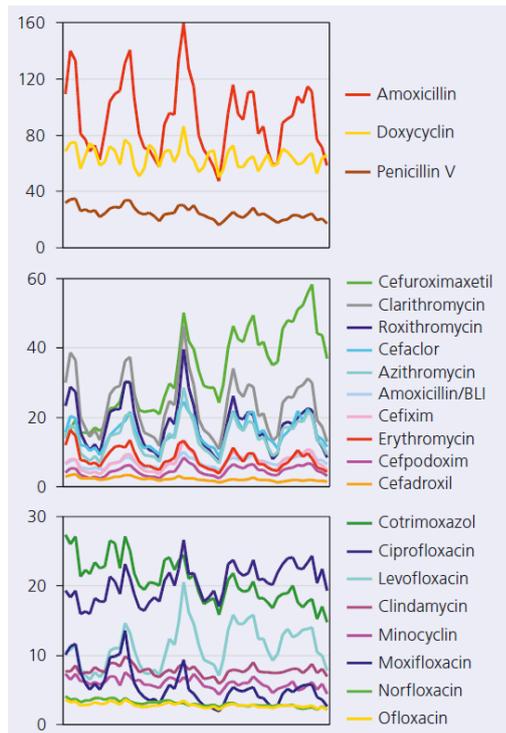


Abbildung 11: Saisonaler Einsatz bestimmter Antibiotika in DDD pro 1.000 Versicherte (y-Achse) pro Monat (x-Achse) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, Daten für 1/2007 bis 6/2011).²⁹

²⁸ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

²⁹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.1.7. Fazit

Deutschland nimmt mit einem Antibiotikaverbrauch von etwa 14 DDD/1.000 nach wie vor eine Position im unteren Drittel der europäischen Länder ein. Der Verbrauch im ambulanten Bereich liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie in den Nachbarländern Schweiz, Österreich, Niederlande und Dänemark. Hochverbraucherregion innerhalb Deutschlands ist der Westen, vor allem die Regionen, die an Frankreich, Luxemburg und Belgien grenzen. NRW hat das Saarland als Spitzenreiter abgelöst. Niedrigverbraucherregion ist der Osten. Hausärztinnen und Hausärzte sind verantwortlich für die meisten Verordnungen. Der Antibiotikagesamtverbrauch nimmt zwar seit vielen Jahren nur geringfügig zu, der Anteil der Reserveantibiotika am Verbrauch hat allerdings beträchtlich zugenommen. Insbesondere der Verbrauch von Fluorchinolonen und Oralcephalosporinen nimmt seit Jahren zu. Amoxicillin ist nach wie vor mit Abstand die meist verordnete Substanz. Regionale Besonderheiten, Alterstruktur der Patienten (z.B. Fluorchinolon-Einsatz vermehrt bei Älteren) einschließlich vermutlich soziokultureller Variablen auf Arzt- und Patientenseite, scheinen wesentliche Faktoren für die Verordnungsdichte und das Verordnungsprofil in Deutschland zu sein.³⁰

2.1.8. Aktivitäten zum Antibiotikamonitoring im ambulanten Bereich und zur Prävention von Antibiotikaresistenzen im Rahmen des EU Projektes EurSafety Health-net

EurSafety Health-net war ein grenzüberschreitendes, deutsch-niederländische Projekt, das im Rahmen des INTERREG IV A-Programms von der Europäischen Union für den Zeitraum 2009-2014 gefördert wurde. Wesentliche Ziele des Projektes waren die Verbesserung der Patientensicherheit, grenzüberschreitende Forschung zum besseren Verständnis der Epidemiologie von Infektionskrankheiten, der Anstoß struktureller Veränderungen, um Unterschiede in der Gesundheitsversorgung und der Infektionsprävention anzugleichen, sowie der Schutz der Bevölkerung vor behandlungsassoziierten Infektionen und antibiotikaresistenten Keimen. Ein Arbeitspaket (*Workpackage 3.3 – Antibiotikaverbrauch*) beschäftigte sich schwerpunktmäßig mit Antibiotikamonitoring und Prävention von Antibiotikaresistenzen. In einer Analyse wurde der Antibiotikaverbrauch im niedergelassenen Versorgungsbereich der deutschen Seite der EUREGIO ausgewertet. Die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen Lippe stellte als Mitglied des EurSafety Health-net-Projekts die Abrechnungsdaten für ambulante Antibiotikaverordnungen für 12 Monate (2009/2010) für die Auswertung zur Verfügung. Analysiert wurde die Antibiotika-Anwendungsdichte, zur besseren Vergleichbarkeit dargestellt als DDD pro 1.000 Einwohnertage.

³⁰ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

ge. In der Zusammenschau mit Referenzdaten aus ESAC 2008, GERMAP 2008 und NethMap 2011 zeigte sich auch hier eine weitgehende Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Die Daten des *Antibiotika-Reports* geben einen Einblick in das regionale Verschreibungsverhalten, können als Basis zur Hinterfragung des Verschreibungsverhaltens dienen und Anlass sein, sinnvolle Verbesserungen anzustreben. Die Autoren weisen darauf hin, dass insbesondere in Verbindung mit einer regionalen Surveillance der Resistenzsituation, das Antibiotikamonitoring den rationalen Einsatz von Antibiotika unterstützen kann. Anhand dieser Daten kann indikationsgerecht und adäquat in Bezug auf das zu erwartende (ggf. regional unterschiedliche) Keimspektrum behandelt werden.

Beispiel für ein solches unterstützendes Mittel ist die Broschüre „Antibiotika 2012“. Bei dieser Veröffentlichung handelt es sich um eine Arbeit, die ebenfalls im Rahmen des Arbeitspaketes WP 3.3 „Antibiotikaverbrauch“ des EurSafety Health-net in Zusammenarbeit mit dem MVZ Labor Münster - Labor Dres. Löer, Treder & Kollegen (inzwischen: MVZ Labor Münster - Dr. Löer - Prof. Cullen und Kollegen GbR) erstellt wurde. Für den deutschen Teil der EUREGIO (Münsterland) gibt diese Broschüre Hinweise zur oralen Antibiotika-Therapie (Indikation und Dosierung bei Erwachsenen) in der ambulanten Versorgung. Damit unterstützt die Broschüre die kalkulierten Antibiotikatherapie von Infektionserkrankungen auf Basis der regionalen Keimaufkommen und Kollektiv-Antibiogramme sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Empfehlungen der PEG und der Leitlinien der Fachgesellschaften.

Ein weiteres Arbeitspaket von EurSafety Health-net beschäftigt sich -zurzeit noch überwiegend auf der niederländischen Seite des Projektes- ebenfalls mit dem Thema. Der Focus dieses Arbeitspaketes liegt im Bereich Telematik im Gesundheitswesen (Workpackage 3.2 – E-Health). Von Projektmitarbeitern der Universität Twente in Enschede, NL wurde ein Web-Interface, ein sog. *Dashboard*, entwickelt. Auf dieser Internetseite stehen dem Nutzer verschiedene Anwendungen zum Thema Antibiotika und deren Anwendung zur Verfügung. Unter der URL www.InfectionManager.com können diese Webapplikationen per Computer, Tablet-PC oder Smartphone aufgerufen und gestartet werden. Unter anderem befindet sich dort zum Beispiel eine *Antibiotic-Stewardship-App* für medizinisches Personal im ambulanten Bereich, welches auf der o.g. Broschüre „Antibiotika 2012“ basiert. Die Anwendung bietet Informationen und Entscheidungshilfen zur ambulanten antimikrobiellen Therapie in der Region Münsterland. Die Seiten und Applikationen des *Infectionmanager* befinden sich zurzeit noch in der Erprobungsphase.

2.2. Verbrauchsdaten von Antibiotika im stationären Bereich

Bei der Interpretation von Änderungen der Antibiotikaverbrauchsdichte ist zu berücksichtigen, dass seit einigen Jahren die Zahl der Krankenhäuser und Betten rückläufig ist, während die Zahl der stationären Aufnahmen angestiegen ist, d.h. die durchschnittliche stationäre Verweildauer hat sich deutlich reduziert. Sie machen einen Anstieg in der Antibiotikaverbrauchsdichte über die letzten Jahre wahrscheinlich, der alleine mit der gestiegenen Fallzahl und reduzierten Verweildauer erklärt werden kann (Abb. 12).³¹

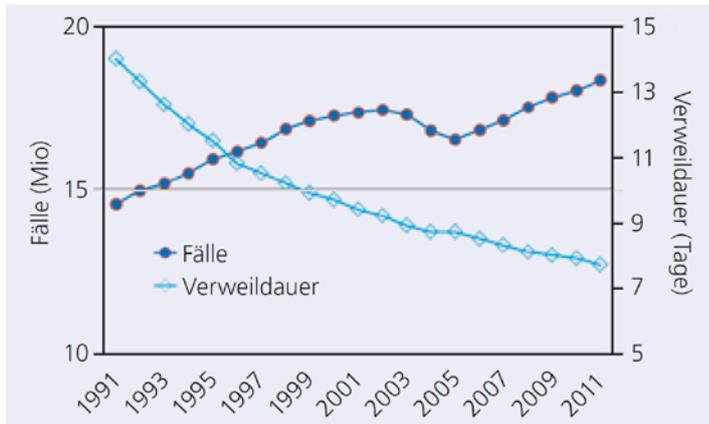


Abbildung 12: Entwicklung 1991 bis 2011 der Fallzahlen (stationäre Aufnahmen) und mittleren Verweildauer in allen deutschen Krankenhäusern (inkl. Fachkrankenhäusern) (Quelle: Statistisches Bundesamt).³²

Der Antibiotikaverbrauch bzw. die Antibiotikaanwendungsdichte im stationären Sektor wird am besten in Form von definierten (defined daily doses nach ATC-WHO, DDD) bzw. empfohlenen (recommended daily doses, RDD) Tagesdosen pro 100 Pflgetage (DDD/100 bzw. RDD/100) bzw. pro Krankenhausfall ausgedrückt. DDD sind in diesem Fall nicht unproblematisch, da sie in vielen Fällen nicht den im Krankenhaus üblichen Tagesdosen entsprechen. DDDs sind an den im ambulanten Setting üblicherweise verordneten Dosierungen orientiert. Mehrere Studien haben gezeigt, dass für den stationären Bereich die Verwendung von DDDs der tatsächliche Verbrauchsdichte nicht entspricht. Eine offizielle Anpassung der DDDs an die im stationären Sektor üblichen Dosierungen wurde in den letzten Jahren nur sehr zögerlich vorgenommen. Vielfach wird daher die Verbrauchsdichte im stationären Bereich mit empfohlenen Tagesdosen (recommended daily doses, RDD) oder sogar mit real verschriebenen Tagesdosen (prescribed daily

³¹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

³² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

doses, PDD) ausgedrückt.³³ Im Folgenden werden zur Vereinfachung die Daten in DDD analysiert.

Zu den Datenquellen für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus gehören Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation (MABUSE-Netzwerk-Erhebungen) bzw. dessen Nachfolgeverbundprojekt ADKA-if (unter <http://www.antiinfektiva-surveillance.de/>) des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie der Abteilung Infektiologie des Universitätsklinikums Freiburg (if). Deren Teilnehmer haben seit 2011 deutlich zugenommen (Abb. 13).



Abbildung 13: Teilnehmende Kliniken (Verträge) und Datenlieferungen (komplette Quartalsdaten) im ADKA-if-RKI-Projekt (Quelle: Infektiologie Freiburg).³⁴

Die aktuellen Daten der Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung lagen im Median sowie im gewichteten Mittelwert jeweils bei 57 DDD/100 Pflagetagen. Bezogen auf einen Krankenhausfall (anstatt auf 100 Pflagetage) ergab sich ein Verbrauchs-Median von 3 DDD/Fall (2 RDD/Fall) für das Jahr 2011. Der gewichtete Mittelwert betrug 3,12 DDD/Fall (2,15 RDD/Fall).³⁵ Im Vergleich zu 2004 ist dies ein Anstieg von 50 auf 57 DDD/100 Pflagetage. Offenbar liegt Deutschland mit diesem Wert im internationalen Vergleich im Mittelfeld. In Europa schwankt der Wert auf Basis der recherchierten Studien zwischen 38

³³ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

³⁴ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

³⁵ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

und 91 DDD/100 Pflage tage, in den USA liegt dieser (nach Literaturlage) bei 79 DDD/100 Pflage tage.³⁶

2.2.1. Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Nach einer früheren Analyse wurde, ausgehend von Krankenhausverbrauchsdaten in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2002 (bereits im GERMAP 2008-Report dargestellt), ein Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus von ~ 2 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag geschätzt – verglichen mit einer ambulanten Verbrauchsdichte von damals ~ 14 DDD/1.000 Versicherte und Tag. Dies entspricht ca. 14% Anteil für den Krankenhausbereich am Antibiotikagesamtverbrauch. Der Anteil variierte je nach Substanzklasse und betrug 21% für die Fluorchinolone, 7% für Cotrimoxazol, 5% für Makrolide/Clindamycin und 1% für die Tetracycline. Neuere Daten liegen für Deutschland nicht vor. Aktuelle Zahlen aus einigen anderen europäischen Ländern weisen für den ambulanten Bereich einen über die Jahre relativ konstanten Anteil von 85–90% am gesamten Antibiotikaverbrauch aus (vgl. Kapitel 2.1.1).³⁷

2.2.2. Antibiotikaverbrauch nach Krankenhausgröße

Die mittlere Antibiotikaverbrauchsdichte eines Krankenhauses ist abhängig von der Krankenhausversorgungsstufe bzw. Krankenhausgröße (Bettenzahl bzw. Universitätsklinik versus nicht-universitäre Kliniken) sowie von der Fachabteilung bzw. der Stationsart (Intensivstation versus Normalstation). Nach den Daten der Erhebung aus dem Jahr 2004 und nun auch 2011 haben Universitätskliniken einen deutlich höheren Verbrauch als nicht-universitäre Krankenhäuser.

Der 2004 beobachtete Anstieg der Verbrauchsdichte in nichtuniversitären Krankenhäusern mit der Krankenhausgröße (Bettenzahl) war im Jahr 2011 in dieser Deutlichkeit nicht zu beobachten (Abb. 14). Im Jahr 2011 betrug die Verbrauchsdichte in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl < 400 57 DDD/100 Pflage tage (entsprechend 40 RDD/100), in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl von 400–800 ebenfalls 57 DDD/100 Pflage tage (36 RDD/100) und in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl > 800 (ohne Universitätskliniken) 52 DDD/100 Pflage tage (36 RDD/100). Die Verbrauchsdichte in den Universitätskliniken war dagegen mit 66 DDD/100 Pflage tage (47 RDD/100) deutlich höher.

³⁶ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

³⁷ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

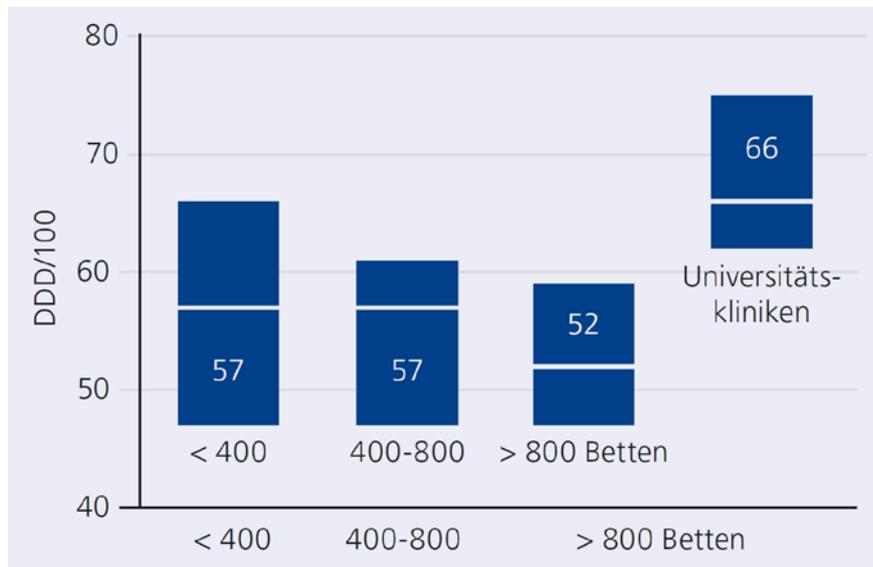


Abbildung 14: Antibiotikagesamtverbrauchsichte 2011 in Abhängigkeit der Krankenhausgröße (Mediane und Interquartilbereich) (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance).³⁸

2.2.3. Antibiotikaverbrauch nach Fachabteilung/Stationsart

Auch im Jahr 2011 (im Vgl. zu 2004) war ein erhöhter Verbrauch auf Intensivstationen zu beobachten. Demnach war die Verbrauchsdichte auf Intensivstationen 2011 mit 106 DDD/100 Pflgetagen (bzw. 79 RDD/100) etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen (53 bzw. 59 DDD/100 Pflgetage in operativen und nicht-operativen Normalstationen). Diese Werte liegen etwas unter den Werten, die für 2011 aus dem SARI-Projekt mitgeteilt wurden (<http://sari.euburden.info/auswertung/pages/alle.php>).

Tabelle 5: Antibiotikaverbrauchsichten nach Stationsart. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD sowie RDD pro 100 Pflgetage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMSHealth] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance]).³⁹

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Normal operativ	340	40 (33–49)	27 (22–33)	338	53 (35–72)	35 (22–51)
Normal nicht-operativ	285	45 (36–56)	32 (26–39)	221	59 (39–81)	39 (29–56)
Intensiv	218	110 (87–141)	76 (58–98)	146	106 (83–142)	79 (62–104)

³⁸ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

³⁹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Trotz dieser sehr hohen Verbrauchsdichte beträgt der Anteil der Antibiotika auf Intensivstationen an allen Antibiotikaverordnungen nur etwa 10–12% in den verschiedenen Erhebungszeiträumen (entsprechend der sehr viel geringeren Zahl der Betten und Pflage tage auf den Intensivstationen im Vergleich zu den Normalstationen; Tab. 6) Der oben (2.2) berichtete Anstieg des Gesamtverbrauchs beim Vergleich 2004 zu 2011 ist demnach sehr wahrscheinlich auch auf einen Mehrverbrauch auf Normalstationen zurückzuführen.

Tabelle 6: Anteil der pro Stationsart/Fachabteilung verordneten DDD (RDD) an allen DDD (RDD) im Krankenhaus (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 und 2008; ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011).⁴⁰

	2004	2008	2011
Operative Normalstation	48% (46%)	46% (45%)	48% (46%)
Nicht-operative Normalstation	42% (43%)	41% (43%)	40% (41%)
Intensivstation	10% (9%)	13% (12%)	12% (13%)

Bei den Unikliniken fällt darüber hinaus auf, dass der Verbrauch auf Intensiv- und hämatoonkologischen Stationen deutlich erhöht ist. Die Werte bewegen sich bei Uniklinken auf ähnlichem Niveau (Jahr 2011, Tab. 7 und 8). Bei nicht-universitären Klinken ist dieser Trend nicht zu beobachten. Die Art der Intensivstationen scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Antibiotikaverbrauchsdichte zu haben. In nichtuniversitären Kliniken wurden auf operativen Intensivstationen mehr Antibiotika eingesetzt als auf internistischen und sonstigen nicht-operativen Intensivstationen (Tab. 8), was 2011 in Universitätskliniken nicht zu beobachten war.

⁴⁰ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Tabelle 7: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Normalstationen nach Fachdisziplin in universitären und nichtuniversitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflage tage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if- RKI-Surveillance]).⁴¹

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Normal operativ	340			338		
– Universitätskliniken						
Chirurgie		46 (40–62)	34 (27–42)		56 (52–81)	38 (36–58)
Andere operative Fächer		63 (52–76)	42 (33–45)		82 (41–129)	57 (26–75)
– Sonstige Kliniken						
Chirurgie		40 (32–49)	27 (21–32)		53 (39–69)	36 (27–47)
Andere operative Fächer		41 (28–58)	27 (17–36)		47 (31–70)	29 (19–48)
Normal nicht-operativ	285			221		
– Universitätskliniken						
Hämatologie/Onkologie		114 (86–149)	96 (66–128)		128 (115–152)	111 (97–120)
Allgemeine Innere Medizin		54 (47–62)	39 (34–46)		71 (49–105)	56 (36–77)
Andere nicht-operative Fächer		40 (37–46)	25 (24–28)		52 (31–79)	30 (23–49)
– Sonstige Kliniken						
Hämatologie/Onkologie		54 (39–75)	38 (29–58)		81 (70–90)	64 (45–68)
Allgemeine Innere Medizin		45 (36–55)	31 (25–38)		61 (45–75)	41 (32–53)
Andere nicht-operative Fächer		27 (19–40)	21 (13–26)		34 (25–42)	22 (17–30)

Tabelle 8: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Intensivstationen in universitären und nichtuniversitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflage tage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance]).⁴²

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Intensiv	218			146		
– Universitätskliniken						
Internistisch		108 (66–116)	80 (52–91)		169 (162–192)	139 (127–157)
Andere nicht-operativ		104 (80–133)	83 (55–94)		148 (98–156)	105 (72–112)
Chirurgisch/anästhesiologisch		143 (104–181)	104 (71–143)		120 (95–142)	87 (75–100)
Andere operativ/interdisziplinär		140 (100–185)	103 (64–120)		125 (69–134)	81 (43–94)
– Sonstige Kliniken						
Internistisch		102 (79–122)	70 (54–90)		101 (82–137)	72 (59–101)
Andere nicht-operativ		69 (15–117)	52 (12–84)		38 (15–45)	27 (8–37)
Chirurgisch/ anästhesiologisch		122 (95–182)	82 (61–91)		106 (87–137)	77 (65–107)
Andere operativ/interdisziplinär		112 (86–135)	72 (58–95)		114 (95–137)	86 (70–105)

⁴¹ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁴² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.2.4. Verbrauchsdichte nach Region

Die Daten der Jahre 2004 und 2011 bestätigen, dass die Verbrauchsdichte in ostdeutschen geringer als in westdeutschen Krankenhäusern war (Tab. 9).

Tabelle 9: Verordnungsdichte (Mediane) nach Regionen 2011 in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflage tage und Vergleichswerte aus dem Jahr 2004 (Quellen: ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011; MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004).⁴³

	Ost	West	Süd
2011	51 (35)	57 (39)	60 (41)
2004	48 (33)	58 (39)	54 (38)

2.2.5. Antibiotikaklassen

β -Lactame (35 DDD/100 Pflage tage) und Fluorchinolone (7 DDD/100 Pflage tage) wurden auch 2011 am häufigsten zur Therapie von Infektionskrankheiten verwendet. Dieses Verbrauchsmuster war bereits in 2004 und 2007/2008 erkennbar, und die Verbrauchsdichten bei beiden Antibiotikaklassen haben sich nicht geändert. Den größten Anteil innerhalb der Gruppe der β -Lactame hatten und haben die Intermediärspektrum- β -Lactame (an erster Stelle Cefuroxim sowie Ampicillin- bzw. Amoxicillin- β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen). Es folgen Breitspektrum- β -Lactame, wobei deren Anteil auf Intensivstationen zumeist höher ist als auf Normalstationen (Tab. 10). Das Verhältnis der Anteile von Intermediär- zu Breitspektrum- β -Lactamen am Gesamtverbrauch kann jedoch von Station zu Station variieren.

Tabelle 10: Verbrauchsdichte ausgewählter Antibiotikagruppen in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflage tage im Jahr 2011 (Medianwerte; Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance).⁴⁴

Stationsart	Fluorchinolone	Breitspektrum- β -Lactame	Intermediär-spektrum- β -Lactame	Schmal-spektrum- β -Lactame	Makrolide + Clindamycin	Glykopeptide
Normal operativ	5,1 (3,9)	3,8 (3,8)	23,7 (13,1)	2,4 (1)	2,4 (1,7)	0,3 (0,3)
Normal nicht-operativ	7,6 (6,2)	9,9 (10)	16,7 (8,6)	3,9 (1,5)	7,2 (4,9)	0,5 (0,5)
Intensiv	13,3 (10,1)	32,3 (31,1)	26,1 (11,3)	4,7 (1,3)	8,8 (6,2)	2,2 (2,2)

Cephalosporine hatten im Jahr 2011 offenbar den höchsten Antibiotika-RDD-Anteil (28%, Abb. 15). Sie werden etwas häufiger eingesetzt als Penicilline (25% Anteil an allen Antibiotika-RDD).

⁴³ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁴⁴ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Im Vergleich zu den Penicillinen war und ist der Cephalosporin- Anteil auf den operativen Normalstationen besonders hoch (2008, Median 35% zu 19%; 2011, Median 37% zu 16%).

Das Verhältnis von Cephalosporinen zu Penicillinen (in RDD) betrug auf den nicht-operativen Normalstationen im Median 22% zu 26% (2008: 23% zu 28%) und auf den Intensivstationen 24% zu 22% (2008: 26% zu 23%).

Ceftriaxon war auch im Jahr 2011 (wie 2007/2008/2009) das über alle Kliniken und Fachabteilungen hinweg am häufigsten eingesetzte Antibiotikum, gefolgt von Cefuroxim, das im Jahr 2004 die TOP 15-Liste der parenteralen Substanzen angeführt hatte (Tab. 11). Bei den oralen Antibiotika findet sich ebenfalls ein Cephalosporin (Cefuroximaxetil) an der Spitze der TOP 15-Antibiotika, wie bereits in 2004 und 2008 (Tab. 11).

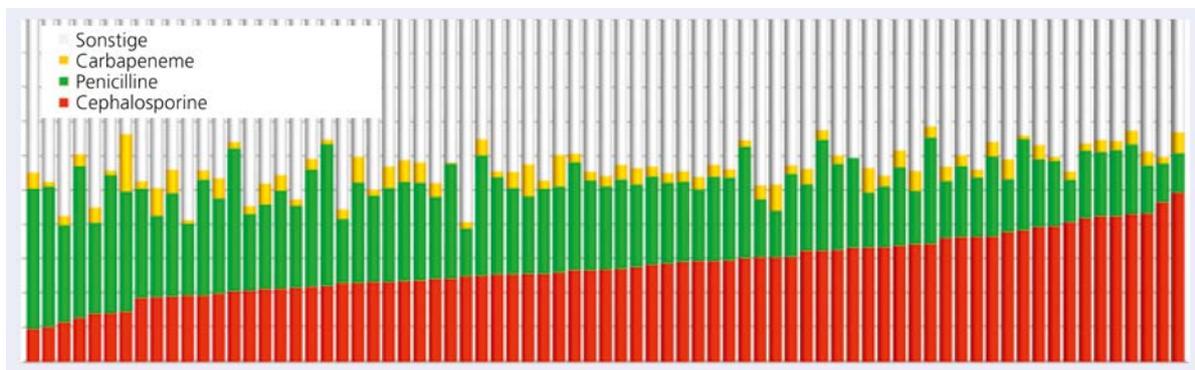


Abbildung 15: Anteil von β -Lactamen (Cephalosporine, Penicilline und Carbapeneme) am Gesamtverbrauch von 75 am ADKA-if-RKI-Projekt beteiligten Krankenhäusern (x-Achse) in %RDD (y-Achse) im Jahre 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Projekt).⁴⁵ Jeder Balken stellt ein Krankenhaus dar.

Die Fluorchinolone stellten in 2011 die zweithäufigste (oral verabreichte) Antibiotikagruppe (Tab. 11). Unter den oral verfügbaren Antibiotika belegen sie inzwischen die Plätze 2 (Ciprofloxacin) und 3 (Levofloxacin). Moxifloxacin (oral bzw. parenteral) wird deutlich weniger eingesetzt. Der Anteil der oralen Darreichungsform bei Ciprofloxacin und Levofloxacin betrug 70–80%. Die mittlere Verordnungsdichte von Aminoglykosiden und Glykopeptiden betrug in 2011, wie bereits in 2004, auf operativen Normalstationen jeweils $< 0,5$ DDD/100 Pflage tage, auf nicht-operativen Normalstationen < 2 DDD/100 Pflage tage und auf Intensivstationen < 5 DDD/100 Pflage tage

⁴⁵ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

(Tab. 10). Gemessen am Gesamtverbrauch (in RDD) waren die Anteile der beiden Substanzklassen sehr klein (Glykopeptide < 2%, Aminoglykoside < 1%).⁴⁶

Tabelle 11: Die TOP 15 verordneten Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch (in % RDD) im Jahr 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance) sowie Ränge in früheren Jahren (Vergleichszahlen für 2008 und 2004 aus dem MABUSE-Netzwerk).⁴⁷

Parenterale Antibiotika					Orale Antibiotika				
2011	2008	2004		%	2011	2008	2004		%
1.	1.	2.	Ceftriaxon	10,1	1.	1.	1.	Cefuroximaxetil	6,8
2.	2.	1.	Cefuroxim	6,0	2.	3.	3.	Ciprofloxacin	5,4
3.	7.	6.	Piperacillin/Tazobactam	5,9	3.	2.	5.	Levofloxacin	4,3
4.	3.	3.	Metronidazol	4,4	4.	9.	7.	Amoxicillin/Clavulansäure	3,7
5.	4.	5.	Ampicillin/Sulbactam	3,6	5.	4.	2.	Cotrimoxazol	3,6
6.	6.	-	Meropenem	2,5	6.	7.	10.	Clarithromycin	3,2
7.	10.	4.	Cefazolin	2,5	7.	8.	-	Metronidazol	3,0
8.	11.	11.	Ciprofloxacin	2,1	8.	5.	6.	Sultamicillin	2,8
9.	12.	10.	Imipenem	2,0	9.	10.	4.	Amoxicillin	2,6
10.	8.	7.	Vancomycin	1,9	10.	12.	9.	Clindamycin	2,1
11.	9.	8.	Clindamycin	1,7	11.	11.	11.	Roxithromycin	1,7
12.	-	-	Amoxicillin/Clavulansäure	1,3	12.	6.	12.	Moxifloxacin	1,6
13.	5.	13.	Piperacillin ± Sulbactam	1,1	13.	13.	-	Cefpodoximproxetil	1,6
14.	14.	-	Levofloxacin	1,1	14.	14.	15.	Doxycyclin	1,1
15.	13.	-	Penicillin G	0,8	15.	-	-	Cefaclor	0,5

2.2.6. Aktuelle Entwicklungen der Antibiotikaaanwendung

17 Jahre nach der ersten nationalen Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen (NI) und Antibiotika-Anwendung (ABA) in deutschen Krankenhäusern NIDEP I (1994); wurde nach den Vorgaben des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2011 die zweite nationale Prävalenzstudie durchgeführt.⁴⁸ Insgesamt konnten die Daten von 132 Krankenhäusern mit 41.539 Patienten in die Analyse einbezogen werden. Die Prävalenz der Antibiotikatherapie betrug 25,54 % im Gegensatz zu 17,7% im Jahr 1994. Während sich die Prävalenz der NI seit 1994 nicht verändert hat, ist es zu einer Zunahme der Prävalenz der Antibiotikaaanwendungen gekommen. Je nach Stationsart kann die Prävalenz der Antibiotikaaanwendung bei bis zu 50% der Patientinnen und Patienten liegen (Tab. 12).

⁴⁶ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁴⁷ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

⁴⁸ KAMPF, G., GASTMEIER, P., WISCHNEWSKI, N., SCHLINGMANN, J., SCHUMACHER, M., DASCHNER, F. und RÜDEN, H.: Analysis of risk factors for nosocomial infections – results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP study, part 1). Journal of Hospital Infection 2(1997), 103–112.

Tabelle 12: Prävalenz der nosokomialen Infektionen (NI) und der Antibiotika-Anwendung nach Fachrichtungen.⁴⁹

Fachrichtung	Patienten	Prävalenz NI (%)	Prävalenz Antibiotika-Anwendung (%)
Intensivstationen	1 652	18,64	50,5
Chirurgie	14 405	5,62	29,8
Innere Medizin	15 070	4,92	27,3
Pädiatrie	1 017	0,79	23,9
Gynäkologie/Geburtshilfe	2 423	2,81	21,4
Geriatric	1 206	8,13	16,4
Psychiatrie	3 119	0,87	2,3
andere	1 423	3,44	22,7
Fachdisziplinen nicht zuzuordnen	1 224	n. r.	n. r.
alle Fachrichtungen	41 539	5,08	25,5

Der gleichen Studie zufolge sind die fünf am häufigsten eingesetzten Antibiotika im stationären Bereich (wie folgt jeweils in % der Anwendungen: Zweitgenerations-Cephalosporine (15,1 %), gefolgt von den Fluorchinolonen (13,8 %), den Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren (12,5 %), Drittgenerations-Cephalosporinen (10,4 %) und den Carbapenemen (5,9 %). Der hohe Anteil von Breitspektrum- und damit Reserve-Antibiotika, insbesondere Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation (mehr als 24 % aller Antibiotika-Anwendungen) sollte Anlass sein, die rationale Antibiotika-Anwendung zu verbessern.

Bei den operativen Indikationen (perioperative Prophylaxe) fällt der sehr hohe Anteil von „perioperativen Prophylaxen“ über den Operationstag hinaus auf (Tab. 13). Studien zufolge, wonach konsequent auf diese nichtevidenzbasierte Anwendung verzichtet wurde, könnte man ad hoc einen großen Anteil der Antibiotika-Anwendungen in Deutschland von 10–20 % einsparen.⁵⁰

⁴⁹ BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0627.

⁵⁰ BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633

Tabelle 13: Anteil der Indikationen für die prophylaktische Antibiotikagabe.⁵¹

Art der Prophylaxe	Anzahl	Anteil (%)
nichtoperative Indikation	1022	30,7
perioperative Prophylaxe Einzeldosis	575	17,3
perioperative Prophylaxe < 1 Tag	146	4,4
perioperative Prophylaxe > 1 Tag	1587	47,6
Summe	3330	100,0

2.2.7. Fazit

Die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika waren 2011 Intermediärspektrum- β -Lactame (meist Cefuroxim), Breitspektrum- β -Lactame (meist Ceftriaxon) und Fluorchinolone (meist als orale Darreichungsformen). Insgesamt hat der Antibiotikaverbrauch in Akutkrankenhäusern im Vergleich zu den letzten Jahren weiter zugenommen. Nichtuniversitäre Akutkrankenhäuser lagen im Schnitt unter 60 DDD/ 100 Pflagetagen, wohingegen die universitären Pendants bei über 60 DDD lagen. Wie erwartet ist die Antibiotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen. Der Anteil des Verbrauchs auf Intensivstationen macht allerdings nur etwa 10–12% des gesamten Antibiotikaverbrauchs in Krankenhäusern aus. Hochgerechnet auf die Bevölkerung und ausgehend von älteren Daten aus dem Südwesten Deutschlands macht der stationäre Verbrauch insgesamt < 15% des Gesamtverbrauchs in der Humanmedizin aus.⁵² Wenn auch wünschenswert, bleibt abzuwarten, ob weitere Kliniken vermehrt an einer übergeordneten Surveillance zur Analyse von Antibiotikaverbrauchsdaten teilnehmen werden. In den operativen Disziplinen fällt auf, dass die perioperative Antibiotikaprophylaxe z.T. (ohne Evidenz) bis zu mehr als 1 Tag nach dem Eingriff gegeben wird.

⁵¹ BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0627.

⁵² ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

2.2.8. Aktivitäten zu Antibiotikamonitoring im stationären Bereich im Rahmen des EU Projektes EurSafety Health-net

Im Rahmen von EurSafety Health-net wurden einige Aktivitäten und Untersuchungen im Zusammenhang mit dem Thema Antibiotika, Antibiotika-Verbrauch und Antibiotikaresistenz durchgeführt.

Aus dem Arbeitspaket (*Workpackage 3.3 – Antibiotikaverbrauch*) stammen Analysen zur Verbrauchsdichte von Antibiotika in der Modellregion EUREGIO Gronau-Enschede. In einer Studie wurde der Antibiotikaverbrauch auf Normal- und Intensivstationen in den 40 deutschen Krankenhäusern der EUREGIO vergleichend dargestellt. Antibiotika Verbrauchsdaten der teilnehmenden Kliniken wurden in „Daily Defined Dosis, DDD“ gemäß des Systems der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umgerechnet und als DDD pro 100 Patiententage für das Jahr 2010 dargestellt. Die Analyse ergab eine gute Vergleichbarkeit der Daten mit Referenzdaten aus GERMAP 2008 und dem niederländischen NethMap2010. Der Vergleich mit dem Antibiotikaverbrauch in Krankenhäusern der niederländischen Nachbarregion zeigt Verbesserungspotential auf, da beispielsweise in den Niederlanden ca. 20% weniger Antibiotika, vor allem weniger Cephalosporine/Carbapeneme verschrieben werden und wesentlich mehr β -lactam Antibiotika eingesetzt werden.

3. Resistenzdaten und -trends zu antibiotikaresistenten Bakterien

Der Krankenhausaufenthalt vieler Patientinnen und Patienten ist durch Eingriffe geprägt, die die natürlichen Barrieren des Organismus durchbrechen oder schädigen (invasive Eingriffe). Dabei ereignen sich immer wieder Infektionen. Diese im Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erworbenen Infektionen werden auch als nosokomiale Infektionen bezeichnet. Seit einigen Jahren liegt der Anteil nosokomialer Infektionen bei ca. 3-4% bezogen auf die Eingriffe in medizinischen Einrichtungen, was unter anderem auf Hygienemaßnahmen in den betreffenden Einrichtungen und z.T. auch auf Antibiotikatherapie (z.B. perioperative Prophylaxe) zurückzuführen ist.⁵³

Aufgrund der Pflegepersonalknappheit in medizinischen Einrichtungen ergeben sich immer wieder Mängel bzgl. der Compliance der Umsetzung von Basishygienemaßnahmen aufgrund hoher Arbeitsbelastung.⁵⁴ Ein weiteres Problem bedeutet der kontinuierliche Rückgang in der Neuentwicklung von Antiinfektiva im Verlauf des letzten Jahrzehnts.⁵⁵ Durch diese Entwicklungen wird einerseits die Übertragung von Erregern begünstigt, zusätzlich ist der therapeutische Spielraum mittels Antibiotika immer eingeschränkter. Parallel zu diesen Entwicklungen hat der Anteil nosokomialer Infektionen mit resistenten bzw. multiresistenten Erregern insbesondere im letzten Jahrzehnt kontinuierlich zugenommen, was den therapeutischen Spielraum umso mehr einschränkt.⁵⁶ Tendenziell hat sich das Spektrum der nosokomialen Infektionen durch (multi)resistente Bakterien im letzten Jahrzehnt wesentlich verschoben. Neben MRSA werden immer mehr Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sowie (multi)resistente gramnegative (MRGN) Bakterien wie *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. bzw. *Pseudomonas aeruginosa* sowie *A. baumannii* im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen insbesondere im intensivmedizinischen Bereich beobachtet. Am Beispiel nosokomialer Infektionen der unteren Atemwege im intensivmedizinischen Bereich treten nach *Staphylococcus aureus* mit 21,3 pro 100 Infektionen immer mehr gramnegative Erreger wie *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. beziehungsweise *Pseudomonas aeruginosa* mit zusammen 51 % dieser In-

⁵³ BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633.

⁵⁴ NOWOSSADECK, S.: Demografischer Wandel, Pflegebedürftige und der künftige Bedarf an Pflegekräften. Bundesgesundheitsblatt 56(2013), 1040-1047.

⁵⁵ BOUCHER, H.W., GEORGE, H., TALBOT, G.H., BENJAMIN JR., D.K., JOHN BRADLEY, J., GUIDOS, R.J., JONES, R.N., MURRAY, B.E., BONOMO, R.A. und GILBERT, D.: 10 x '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 12(2013), 1685-1694.

⁵⁶ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39-45.

fektionen auf.⁵⁷ Die Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI) zeigte zwischen 2001 und 2009 für Deutschland insgesamt eine Stabilisierung, jedoch keine Abnahme bzgl. MRSA, hingegen eine deutliche Zunahme von VRE sowie der gramnegativen Erreger mit Multiresistenz (MRGN). Im Folgenden werden kurz die aktuellen Entwicklungen bzgl. relevanter multiresistenter Erreger erläutert. Die ARS-RKI-Daten als Teil des European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS)-Net werden ebenfalls berücksichtigt.⁵⁸

3.1. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Im Jahr 2010 lag der MRSA-Anteil an invasiven *S. aureus*-Isolaten in Deutschland gemäß European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS-Net) Report bei 20,9%, 2011 bei 16,1%, im Jahr 2012 bei 15,4% und im Jahr 2013 bei 12,8%. Europaweit lag der Wert Deutschlands jeweils unter dem Durchschnitt von 22,2% im Jahr 2010, 18,6% im Jahr 2011, 17,5% im Jahr 2012 sowie 18% im Jahr 2013.⁵⁹ Offenbar hat der Anteil an MRSA kontinuierlich abgenommen. Auch aktuelle ARS-Daten bestätigen diese Trends. 2012 lag die MRSA-Rate auf Normalstationen bei 19%, auf Intensivstationen bei 23% und in Isolaten aus Blutkulturen bei 17%. Von 2010 auf 2011 war erstmals ein deutlicher Rückgang der MRSA-Rate in allen drei Bereichen festzustellen, der sich im Jahr 2012 auf Normal- und Intensivstationen fortsetzte.⁶⁰ Gemäß den Schätzungen des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen liegt die jährliche, absolute Anzahl der von MRSA-Kolonisationen (Besiedelung ohne Symptome) bzw. –Infektionen in deutschen Krankenhäusern insgesamt bei ca. 132.000 Fällen.⁶¹ Etwa 1-2% der Bevölkerung der Deutschen Bevölkerung gelten als mit MRSA besiedelt, was grundsätzlich unproblematisch ist, solange keine Infektion auftritt.⁶² Neue MRSA-Subtypen haben sich insbesondere im letzten Jahrzehnt sowohl international, aber auch in Deutschland entwickelt. Unterdessen werden neben Besiedlungen bzw. Infektionen durch klassische hospital acquired (ha)-MRSA in medizinischen Einrichtungen auch außerhalb des Gesundheitswesens andere MRSA-Typen beobachtet. Community acquired caMRSA werden immer häufiger im

⁵⁷ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45.

⁵⁸ Homepage der Antibiotika-Resistenz-Surveillance: <https://ars.rki.de/> (Abruf: 26.08.2015).

⁵⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

⁶⁰ NOLL, I. ECKMANN, T.: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Krankenhaushygiene up2date 02(2013), 125–138.

⁶¹ KÖCK R., MELLMANN A., SCHAUMBURG F., FRIEDRICH A.W., KIPP F. und BECKER K.: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. Deutsches Ärzteblatt International 45(2011), 761–767

⁶² MEHRAJ, J., AKMATOV, MK., STRÖMPL, J., GATZEMEYER, A., LAYER, F., WERNER, G., PIEPER, DH., MEDINA, E., WITTE, W., PESSLER, F., KRAUSE, G.: Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in a Random Sample of Non-Hospitalized Adult Population in Northern Germany. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):p1-8

ambulanten Bereich identifiziert und stellen in einigen Staaten wie in den USA ein endemisches Problem dar. Livestock associated (la)-MRSA bedeuten ein zunehmendes Risiko im landwirtschaftlichen Bereich durch zoonotische Transmissionen (insbesondere in der Schweinezucht). Diese mitunter neuen MRSA-Reservoirs bedingen neue Herausforderungen an die Prävention und Kontrolle von MRSA.⁶³ MRSA ist weiterhin der häufigste resistente Erreger bei Intensivpatienten (gemäß SARI-Daten), während die Häufigkeit von Patientinnen und Patienten insgesamt mit MRSA über die letzten Jahre vergleichsweise stabil geblieben ist.⁶⁴ Dies ist u.a. auf die bereits im Jahr 1999 bzw. 2008 und zuletzt 2014 publizierten KRINKO-Empfehlungen im Rahmen der MRSA-Prävention zurückzuführen.⁶⁵ Entsprechende Handlungsempfehlungen werden im Rahmen regionaler bzw. überregionaler MRE-Netzwerke für Patientensicherheit und Infektionsschutz (z.B. EurSafety HealthNet von 2009 bis 2014) umgesetzt. MRSA werden von der CDC in den USA als eine schwerwiegende infektiologische Bedrohung („threat level serious“-zweithöchste von drei Bedrohungsstufen multiresistenter Erreger) betrachtet.⁶⁶

Durch die „Verordnung zur Anpassung der Meldepflicht nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes an die epidemische Lage (Labormeldepflicht-Anpassungsverordnung - LabMeldAnpV)“ wurde ab Juli 2009 die Meldepflicht des Nachweises von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Blut bzw. Liquor bei besonders schwerwiegenden Infektionsfällen (z.B. Sepsis, Bakteriämie) eingeführt. Konkret sollen die Gesundheitsbehörden dadurch vermehrt und frühzeitiger Meldungen über einzelne Nachweise von Erregern (hier: MRSA) erhalten. Aktuelle Meldungen von MRSA-Nachweisen aus Blut/Liquor im Land NRW sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Als Meldestelle zwischen unterer Gesundheitsbehörde und RKI prüft das LZG.NRW die Plausibilität der Meldungen von Nachweisen in Blut und Liquor und übernimmt die Weiterleitung. Zuständige Aufsichtsbehörden für das Infektions- und Hygienemanagement der Krankenhäuser sind die Gesundheitsämter in NRW. Das LZG.NRW bietet den Gesundheitsbehörden als fachliche Leitstelle gem. § 27 ÖGDG NRW Beratung und Unterstützung an. Dies gilt unter anderem auch bei ungewöhnlichen (nosokomialen) Häufungen von Infektionen und deren Management.

⁶³ KÖCK R., MELLMANN A., SCHAUMBURG F., FRIEDRICH A.W., KIPP F. und BECKER K.: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. Deutsches Ärzteblatt International 45(2011), 761–767; GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93.

⁶⁴ KÖCK R., MELLMANN A., SCHAUMBURG F., FRIEDRICH A.W., KIPP F. und BECKER K.: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. Deutsches Ärzteblatt International 45(2011), 761–767; LAYER, F., CUNY, C., STROMMINGER, B., WERNER, G. und WITTE, W. (2012) Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bundesgesundheitsblatt 2012 55: S. 1377-1386.; GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93; MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45.

⁶⁵ Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html (Abruf: 26.08.2015).

⁶⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015).

MRSA-Meldepflicht nach Blut/Liquor-Nachweis in NRW**Tabelle 14:** Meldungen von MRSA-Nachweise in Blut und Liquor pro 100.000 Einwohner in NRW von 2010 bis 2014, Abfrage der Datenbank (SurvNet) der Landesmeldestelle NRW, (Datenstand 01.03.2015).

MeldeLandkreis	2010	2011	2012	2013	2014
SK Düsseldorf	3,77	5,12	6,31	7,85	7,68
SK Duisburg	5,87	13,82	16,67	14,84	12,00
SK Essen	5,69	3,47	12,15	9,54	6,25
SK Krefeld	12,69	11,9	8,49	10,62	4,67
SK Mönchengladbach	15,45	15,49	10,45	11,23	8,13
SK Mülheim a.d.Ruhr	17,23	12,54	11,94	3,58	7,17
SK Oberhausen	12,06	5,14	9,81	11,69	6,54
SK Remscheid	13,31	18,85	11,66	3,59	7,18
SK Solingen	8,04	6,83	6,21	5,59	6,21
SK Wuppertal	7,64	7,12	9,97	10,54	11,11
LK Kleve	0,32	0,64	5,52	5,2	3,57
LK Mettmann	6,21	7,85	7,85	8,06	6,44
LK Rhein-Kreis Neuss	4,73	11,06	10,15	14,44	12,63
LK Viersen	1,98	6,29	8,94	9,28	6,62
LK Wesel	5,87	13,82	16,67	14,84	12,00
SK Bonn	7,86	5,31	6,25	5,94	6,25
SK Köln	3,52	7,02	8,62	6,62	8,72
SK Leverkusen	1,86	2,5	6,23	6,23	3,12
StadtRegion Aachen	6,86	3,35	13,6	5,65	4,95
LK Düren	2,97	7,82	5,21	4,1	2,97
LK Rhein-Erft-Kreis	6,46	4,96	7,98	7,33	2,59
LK Euskirchen	5,19	9,37	3,12	6,24	6,24
LK Heinsberg	5,08	6,67	5,88	3,53	8,62
LK Oberbergischer Kreis	3,86	3,54	7,43	6,37	4,25
LK Rheinisch-Bergischer Kreis	5,76	6,14	7,21	4,33	6,14
LK Rhein-Sieg-Kreis	3,84	4,34	5,68	6,01	3,84
SK Bottrop	7,64	3,41	12,8	5,12	12,79
SK Gelsenkirchen	12,21	11,54	10,77	7,69	10,78
SK Münster	4,75	3,99	6,17	3,63	1,82
LK Borken	3,78	1,08	3,24	2,97	2,16

MeldeLandkreis	2010	2011	2012	2013	2014
LK Coesfeld	6,34	6,81	7,27	4,54	3,18
LK Recklinghausen	2,67	0,32	6,64	7,43	4,90
LK Steinfurt	4,73	5,19	6,76	6,08	6,99
LK Warendorf	3,57	4,3	2,51	9,68	3,23
SK Bielefeld	7,73	7,43	7,73	8,67	6,50
LK Gütersloh	2,26	2,55	3,96	3,11	3,40
LK Herford	5,96	10,79	8,4	10,39	8,00
LK Höxter	8,68	17,51	19,54	15,5	10,78
LK Lippe	0,28	2,55	6,23	7,93	7,65
LK Minden-Lübbecke	6,30	7,29	7,28	5,07	6,65
LK Paderborn	4,02	5,01	4,01	3,34	7,02
SK Bochum	7,92	13,82	12,76	14,08	13,55
SK Dortmund	6,50	8,26	8,94	6,54	6,53
SK Hagen	8,33	6,31	7,89	8,42	7,37
SK Hamm	4,93	0	3,85	9,35	7,70
SK Herne	5,39	10,86	8,45	12,08	13,28
LK Ennepe-Ruhr-Kreis	8,63	6	10,48	13,48	14,08
LK Hochsauerlandkreis	1,10	5,18	5,92	5,92	2,96
LK Märkischer Kreis	8,45	9,22	7,84	6,92	4,84
LK Olpe	2,14	2,15	4,29	1,44	0,72
LK Siegen-Wittgenstein	2,79	2,46	6,33	5,27	3,51
LK Soest	2,29	2,62	4,59	5,9	5,58
LK Unna	6,72	4,1	6,04	4,1	6,28
NRW	5,63	6,48	8,15	7,58	6,71

3.2. Aminoglykosid- und Vancomycinresistente Enterokokken (VRE)

Als VRE treten meistens die Spezies *Enterococcus faecalis* bzw. am häufigsten *Enterococcus faecium* auf.⁶⁷ Von den *E. faecalis* und *E. faecium* verfügt *E. faecium* über ein breiteres Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und erlangt dadurch zunehmende Bedeutung als nosokomialer Erreger.⁶⁸ Bei *E. faecalis* ist eine Resistenz häufig gegenüber Aminoglykosiden zu beobachten, wohingegen die Vancomycinresistenz weitgehend bei *E. faecium* zu beobachten ist.⁶⁹ Enterokokken sind unter den durch Mikroorganismen verursachten Krankenhausinfektionen die zweit- bis dritthäufigsten resistenten Erreger, vor allem bei kateterassoziierten Harnwegsinfektionen oder Bakteriämien. *E. faecalis* ist für 60–95% und *E. faecium* für 5–40% der durch Enterokokken verursachten Infektionen und Besiedlungen von Patienten in deutschen oder anderen europäischen Krankenhäusern verantwortlich.⁷⁰ Im letzten Jahrzehnt ist der Anteil von VRE-Infektionen im intensivmedizinischen Bereich deutlich angestiegen.⁷¹ Im europäischen Vergleich invasiver Isolate ergab sich im Falle der Vancomycin resistenten *E. faecium* ein Anteil an nachgewiesenen *E. faecium* im Jahr 2010 bei von 8,5%, im Jahr 2011 bei 11,4%, 2012 bei 16,2%, und im Jahr 2013 bei 14,5%. Der Europäische Durchschnitt der betrachteten Jahre lag jeweils bei 5,6%, 6,3%, 8,1% bzw. 8,9%.⁷² In Deutschland lag der Wert demnach jeweils über dem Europäischen Durchschnitt. Die Europäischen Daten (EARS-NET) lieferten für sog. „high-level“ Aminoglykosid-resistente *E. faecalis* (i.a.W. über die intrinsische Aminoglykosid-Resistenz hinausgehend) die folgenden Daten: im Jahr 2010 bei von 46,8%, im Jahr 2011 bei 41,0%, 2012 bei 35,6%, und im Jahr 2013 bei 39,3%. Der Europäische Durchschnitt der betrachteten Jahre lag jeweils bei 33,2%, 33,8%, 29,4% bzw. 30,9%.⁷³ In Deutschland lag der Wert demnach auch in diesem Fall jeweils über dem Europäischen Durchschnitt. Ein nicht zu unterschätzendes Problem bei der Einleitung (evidenzbasierter) Präventionsmaßnahmen gegen Kolonisationen, Infektionen bzw. Häufungen mit Aminoglykosid bzw. Vancomycin resistenten Enterokokken ist die Tatsache, dass abgesehen von Expertenmeinun-

⁶⁷ MUTTERS, N.T., MERSCH-SUNDERMANN, V., MUTTERS, R., BRANDT, C., SCHNEIDER-BRACHERT, W. und FRANK, U: Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals—epidemiology and clinical relevance. Deutsches Ärzteblatt International 43(2013), 725–31.

⁶⁸ Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 33/2013, Berlin, 2013.

⁶⁹ MUTTERS, N.T., MERSCH-SUNDERMANN, V., MUTTERS, R., BRANDT, C., SCHNEIDER-BRACHERT, W. und FRANK, U: Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals—epidemiology and clinical relevance. Deutsches Ärzteblatt International 43(2013), 725–31; Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 33/2013, Berlin, 2013; KLARE, I., WITTE, W., WENDT, C. und WERNER, G.: Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsblatt 55(2012), 1387–1400.

⁷⁰ KLARE, I., WITTE, W., WENDT, C. und WERNER, G.: Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsblatt 55(2012), 1387–1400.

⁷¹ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45; GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93.

⁷² European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

⁷³ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

gen bundesweit keine evidenzbasierten Handlungsempfehlungen der KRINKO für das VRE-Hygienemanagement in medizinischen Einrichtungen vorliegen. Das RKI verweist auf andere Empfehlungen wie die der US-amerikanischen Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) aus dem Jahr 2003 bzw. auf die Landesempfehlung in Baden-Württemberg.⁷⁴ Zumindest VRE werden von der CDC in den USA als eine schwerwiegende infektiologische Bedrohung („threat level serious“- zweithöchste von drei Bedrohungsstufen) betrachtet.⁷⁵

3.3. Multiresistente Gramnegative Stäbchen (MRGN)

Neben multiresistenten grampositiven Erregern wie z.B. MRSA oder VRE wurden im Verlauf des letzten Jahrzehnts im stationären Bereich immer mehr multiresistente gramnegative (MRGN) Erreger identifiziert.⁷⁶ Die Gruppe der MRGN umfasst die Familie der *Enterobacteriaceae* (z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. u.a.) und sog. Nonfermenter wie *Acinetobacter* sp. MRGN sind aufgrund der Resistenz gegenüber drei bzw. allen vier klinisch-therapeutisch wichtigsten Antibiotikaklassen (Ureidopenicilline, Cephalosporine der dritten Generation, Carbapeneme und Fluorochinolone gemäß NRZ für Gramnegative Krankenhauserreger) besonders schwierig zu behandeln.⁷⁷ Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) sind im Vergleich zu empfindlichen gramnegativen Krankenhauserreger mit einer bis zu 21 % höheren Letalität assoziiert und führen zu einem verlängerten stationären Aufenthalt sowie zu höheren Kosten. Die Letalität bei Bakteriämien von Patienten mit einer *Klebsiella pneumoniae*, verursacht durch Extended-spektrum Betalaktamasen (ESBL)-bildende Erreger, liegt deutlich über der Letalität von Patienten mit nicht-ESBL-Bildnern.⁷⁸ Auch diese Infektionen gehen mit einer verlängerten stationären Verweildauer und erhöhten Kosten einher. Die Ausbreitung der *Enterobacteriaceae* und Nonfermenter wird neben der direkten Transmission auch durch die Umweltresistenz (insbesondere im feuchten Milieu) dieser Erreger begünstigt. *Klebs-*

⁷⁴ MUTO, C.A., JERNIGAN, J.A., OSTROWSKY, B.E., RICHEL, H.M., JARVIS, W.R., BOYCE, J.M. und FARR, B.M. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infection control and hospital epidemiology*. 5(2003), 362-386.; VON BAUM, H. DETTENKOFER, M., FAHR, A.-M., HEEG, P. und WENDT, C.: Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hygiene und Medizin* 1/2(2006) 30-32.

⁷⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015).

⁷⁶ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug- resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Deutsches Ärzteblatt International* 3(2012), 39–45; GEFFERS, C. und GAST-MEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. *Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System*. *Deutsches Ärzteblatt* 6(2011), 87-93.

⁷⁷ Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html (Abruf: 26.08.2015); Robert Koch-Institut: *Epidemiologisches Bulletin* Ausgabe 42/2013, Berlin, 2013.

⁷⁸ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug- resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Deutsches Ärzteblatt International* 3(2012), 39–45.

ella pneumoniae können mehrere Tage, *Acinetobacter baumannii* mehrere Wochen auf Oberflächen überleben.⁷⁹

Der Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger (NRZ Bochum) für das Jahr 2013 deutet auf Hinweise für eine steigende Prävalenz Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae in Deutschland. Darüber hinaus könnten die NRZ-Daten sowie die Daten auf Basis der Meldepflicht für Carbapenemase-bildende Erreger im Bundesland Hessen auf endemische Gebiete in Deutschland mit dieser Erregergruppe deuten.⁸⁰

Dieser Trend bleibt zu beobachten, da die Carbapenemresistenz für die Klassifizierung von 3MRGN gegenüber 4MRGN und abzuleitender Screening- und Hygienemaßnahmen (v.a. Isolierung) entscheidend ist.⁸¹ Darüber hinaus ist die Therapierbarkeit mit Antibiotika im Falle von 4MRGN im Ggs. zu anderen MRE wesentlich eingeschränkter.⁸²

Multiresistente Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp.) werden von der CDC in den USA als eine der schwerwiegendsten infektiologischen Bedrohungen („threat level urgent“-höchste von drei Bedrohungsstufen) betrachtet.⁸³

Im Folgenden werden ausgewählte MRGN-Gruppen bzgl. Ihrer Resistenzentwicklung vorgestellt.

Escherichia coli

Die häufigsten bakteriellen Erreger von nosokomialen Infektionen insgesamt sind *E. coli* (Anteil 18,0 %), Enterokokken (*E. faecalis* und *E. faecium*) (Anteil 13,2 %), *S. aureus* (13,1 %) und *C. difficile* (Anteil 8,1 %).⁸⁴ Bei Infektionen mit multiresistenten bakteriellen Erregern ist unter Intensivpatienten nach wie vor der MRSA der häufigste.⁸⁵ Die „Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI) zeigt, dass zwischen den Jahren 2001 und 2009 zu einem stetigen Anstieg bei Drittgeneration-Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* 1,2 auf 11,0 % gekommen ist.⁸⁶ Auch aktuelle ARS-Daten bestäti-

⁷⁹ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45.

⁸⁰ Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 43/2014, Berlin, 2014; Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 47/2014, Berlin.

⁸¹ Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html (Abruf: 26.08.2015)

⁸² FORSTNER, C., HAGEL, S., LÖFFLER, B., THALHAMMER, F. und PLETZ, M.W.: Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. Krankenhaushygiene up2date 04(2014), 301-318.

⁸⁴ BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633.

⁸⁵ GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93

⁸⁶ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International. 3(2012), 39–45.

gen diese Trends. Der Anteil von *E. coli*-Isolaten mit Nichtempfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation lag 2012 auf Normalstationen bei 9%, auf Intensivstationen bei 12% und in Blutkulturisolaten bei 10%. Im Zeitraum 2008 – 2011 hat die Nichtempfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation kontinuierlich zugenommen und ist auf Intensivstationen und bei Blutkulturisolaten 2012 gesunken. Die Nichtempfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen hingegen bewegt sich mit geringen Fluktuationen auf hohem Niveau: 22% auf Normalstationen und ca. 25% auf Intensivstationen und in Blutkulturisolaten.⁸⁷ Bzgl. europaweiter Studien (EARS-Net-Berichte) invasiver Isolate lag der Anteil von Drittgeneration-Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* in Deutschland im Jahr 2010 8,4%, im Jahr 2011 bei 8,0%, im Jahr 2012 bei 8,8% und im Jahr 2013 bei 10,8%. Die entsprechenden Europäischen Durchschnittswerte betragen in den Jahren 2010, 2011, 2012 und 2013 9,5%, 9,6%, 11,9% sowie 12,6%. Die Deutschen Werte lagen demnach jeweils leicht unter dem Europäischen Durchschnitt. Der Anteil Fluorchinolon-resistenter *E. coli* lag im Jahr 2010 bei 24,8%, 2011 bei 23,7%, im Jahr 2012 bei 21,1%, im Jahr 2013 bei 22,1% und damit jeweils leicht über dem Europäischen Durchschnitt. Die entsprechenden Europäischen Durchschnittswerte betragen in den Jahren 2010, 2011, 2012 und 2013 zunächst 22,7%, 22,5%, 22,3% sowie 22,5%. Der Anteil Aminoglykosid-resistenter *E. coli* lag im Jahr 2010 bei 8,7%, im Jahr 2011 bei 7,6%, im Jahr 2012 bei 7,1% und im Jahr 2013 7%. Die entsprechenden Europäischen Durchschnittswerte betragen in den Jahren 2010, 2011, 2012 und 2013 zunächst 9,4%, 9,6%, 10,4% sowie 9,9%. Die Werte aus Deutschland lagen offenbar leicht unterdurchschnittlich. Beim Anteil Aminopenicillin-resistenter Isolate war eine Entwicklung von 54,4% im Jahr 2010 über 52,3% im Jahr 2011 zu 49,6% im Jahr 2012 bis zu 53% im Jahr 2013. Die entsprechenden Europäischen Durchschnittswerte betragen in den Jahren 2010, 2011, 2012 und 2013 zunächst 57,7%, 57,8%, 57,5% sowie 57,8%. Die Werte aus Deutschland lagen offenbar leicht unterdurchschnittlich. Der Anteil Carbapenem-resistenter *E. coli*-Isolate lag zwischen 2010, 2011 und 2012 bei 0,0% und im Jahr 2013 bei 0,1%. Der Europäische Durchschnitt weist für diese Jahre die Werte 0,0%, ab 2012 0,1% und im Jahr 2013 0,2%. Demnach liegen die Deutschen Werte in den Jahren 2012 und 2013 jeweils unter dem Europäischen Schnitt.⁸⁸ Multiresistente Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp.) werden von der CDC in den USA als eine der schwerwiegendsten infektiologischen Bedrohungen („threat level urgent“-höchste von drei Bedrohungsstufe) betrachtet.⁸⁹

⁸⁷ NOLL, I. ECKMANNNS, T.: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Krankenhaushygiene up2date 02(2013), 125–138.

⁸⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

Klebsiella pneumoniae

Die „Surveillance der Antibiotika- Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI) zeigt, dass es zwischen den Jahren 2001 und 2009 zu einem stetigen Anstieg bei Drittgeneration-Cephalosporin-resistenten *Klebsiella pneumoniae* von 3,8 auf 12,5 % gekommen ist.⁹⁰ Auch aktuelle ARS-Daten bestätigen diese Trends zumindest teilweise. Die Nichtempfindlichkeit von *K. pneumoniae* gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation lag 2012 auf Normalstationen bei 10 %, auf Intensivstationen bei 13% und damit nach zwischenzeitlichem Anstieg wieder etwa auf dem Niveau von 2008 und in Blutkulturisolaten bei 9% und damit niedriger als 2008. Die Nichtempfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen schwankt auf Normalstationen zwischen 13 und 15%, auf Intensivstationen zwischen 15 und 20% und bei Blutkulturen zwischen 16 und 21%.⁹¹ Der Anteil an Drittgeneration-Cephalosporin-resistenten *K. pneumoniae* in Deutschland lag auf Basis der EARS-Net-Zahlen bei 12,8% im Jahr 2011 bei 12,5%, im Jahr 2012 leicht erhöht bei 13%, im Jahr 2013 bei 16%. Die Europäischen Vergleichswerte in den o.g. Jahren lagen jeweils bei 22,8%, 24,0%, 25,6% bzw. 30%. Demnach steigt der Anteil in Deutschland, liegt jedoch unter dem Europäischen Schnitt. Der Anteil Fluorchinolon-resistenter *Klebsiella pneumoniae* lag im Jahr 2010 bei 14,9%, bei 14,1% im Jahr 2011, im Jahr 2012 bei 13,7% und im Jahr 2013 bei 14,8%. Die Europäischen Referenzwerte lagen zum Vergleich in den Jahren 2010 bis 2013 mit 23,4%, 25,4%, 25,1% sowie 29,2% über den Werten aus Deutschland. Der Anteil Aminoglykosid-resistenter *K. pneumoniae* lag bei 10,5% im Jahr 2010, bei 8,9% im Jahr 2011, bei 8,3% im Jahr 2012 und bei 8,9% im Jahr 2013. Die Europäischen Referenzwerte lagen zum Vergleich in den Jahren 2010 bis 2013 mit 18,5%, 20,9%, 22,2% sowie 24,5% deutlich über den Werten aus Deutschland. Der Anteil von Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* lag in Deutschland in den Jahren 2010 bis einschließlich 2012 bei 0,0%, im Jahr 2013 bei 0,7%.

Die Europäischen Referenzwerte lagen im gleichen Zeitraum bei 4,6%, 5,8%, 6,2% bzw. 8,3%.⁹² Multiresistente Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp.) werden von der CDC in den USA als eine der schwerwiegendsten infektiologischen Bedrohungen („threat level urgent“-höchste von drei Bedrohungsstufen Bedrohungsstufe) betrachtet.⁹³

⁹⁰ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45; GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6(2011), 87-93.

⁹¹ NOLL, I. ECKMANN, T.: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Krankenhaushygiene up2date 02(2013), 125–138.

⁹² European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

Acinetobacter sp.

Die „Surveillance der Antibiotika- Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI) zeigt, dass es zwischen den Jahren 2001 und 2009 zu einem stetigen Anstieg bei Imipenem-resistenten-*Acinetobacter baumannii* gekommen ist- ein vergleichbarer Trend wie bei Drittgeneration-Cephalosporin-resistenten *Klebsiellen* bzw. *E. coli*.⁹⁴ Daten des ARS-Netzwerkes zeigen ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Carbapenem-Resistenz (Imipenem/Meropenem) bei *A. baumannii* in deutschen Krankenhäusern von 4,8 % im Jahr 2008 auf 9,3 % im Jahr 2012. Die Resistenzraten auf Intensivstationen liegen demnach derzeit bei 15 %, im ambulanten Bereich bei 3 %. Weltweit werden derzeit im Durchschnitt knapp 9 % aller bakteriellen Infektionen auf Intensivstationen mit *Acinetobacter* spp. in Zusammenhang gebracht. In Deutschland beträgt nach Daten einer weiteren Erhebung die Prävalenz für *Acinetobacter* spp. bei Pneumonien auf Intensivstationen etwa 2 %.⁹⁵ Bzgl. europaweiter Resistenzstudien werden erst seit 2012 Daten durch das EARS-Net Projekt erhoben. Fluorchinolon-resistente *Acinetobacter* spp. lagen bei 8,3% der Isolate in Deutschland im Jahr 2012, im Jahr 2013 bei 9,8%. Europäische Referenz- bzw. Durchschnittswerte liegen diesbezüglich jeweils noch nicht vor. Der Anteil Aminoglykosid-resistenter *Acinetobacter* sp. lag im Jahr 2012 bei 5,9%, im Jahr 2013 bei 6,4%. Der Anteil Carbapenem-resistenter Isolate lag im Jahr 2012 bzw. 2012 bzw. 2013 bei 6,6% bzw. 9,2%. Europäische Referenz- bzw. Durchschnittswerte liegen diesbezüglich noch nicht vor.⁹⁶

A. baumannii erlangte in den USA in der Öffentlichkeit Bekanntheit als häufiger Verursacher von Wundinfektionen (> 30 %) bei US-Soldaten, die bei Einsätzen im Irak und in Afghanistan verletzt wurden („Iraqibacter“).⁹⁷ Multiresistente *Acinetobacter* spp. werden von der CDC in den USA als eine schwerwiegende infektiologische Bedrohung („threat level serious“-zweithöchste von drei Bedrohungsstufen) betrachtet.⁹⁸

⁹⁴ MATTNER, F., BANGE, F.C., MEYER, E., SEIFERT, H., WICHELHAUS, T.A. und CHABERNY, I.F.: Preventing the spread of multidrug- resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 3(2012), 39–45.

⁹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014; Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 32/2013, Berlin, 2013.

⁹⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

⁹⁷ GRIFFITH, M.E., ELLIS, M.W. und MURRAY, C.K.: *Acinetobacter* nares colonization of healthy US soldiers. Infection Control & Hospital Epidemiology 27(2006), 787–788.

⁹⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015).

Pseudomonas aeruginosa

Ein weiterer gramnegativer Erreger mit möglichem 3MRGN bzw. 4MRGN-Resistenzprofil ist die Spezies *Pseudomonas aeruginosa*. Bzgl. europaweiter Resistenzdaten (EARS-Net) invasiver Isolate lag der Anteil Fluorchinolon-resistenter *P. aeruginosa* im Jahr 2010 bei 18,4%, im Jahr 2011 bei 18,2%, im Jahr 2012 bei 19,6% und im Jahr 2013 bei 16,3%. Die Europäischen Referenzwerte lagen zum Vergleich in den Jahren 2010 bis 2013 mit 21,7%, 22,1%, 20,8% sowie 20,0% über den Werten aus Deutschland. Der Anteil Aminoglykosid-resistenter *P. aeruginosa* lag im Jahr 2010 bei 10,2%, im Jahr 2011 bei 11,7%, im Jahr 2012 bei 10,6% und im Jahr 2013 bei 7,6%. Die Europäischen Referenzwerte lagen im gleichen Zeitraum bei 16,5%, 17,0%, 18,5% bzw. 15,9% und damit über den Werten aus Deutschland. Der Anteil Carbapenem-resistenter *P. aeruginosa* lag im Jahr 2010 bei 12,5%, im Jahr 2011 bei 9,8%, im Jahr 2012 bei 10,7% sowie im Jahr 2013 bei 15,3%. Die Europäischen Referenzwerte lagen im gleichen Zeitraum bei 17,0%, 16,9%, 17,1% bzw. 17,6% und damit über den Werten aus Deutschland. Der Anteil Ceftazidim (3. Generations-Cephalosporin)-resistenter *P. aeruginosa* lag im Jahr 2010 bei 8,5%, im Jahr 2011 bei 9,1%, im Jahr 2012 bei 9,6% sowie im Jahr 2013 bei 10,0%. Die Europäischen Referenzwerte lagen im gleichen Zeitraum bei 11,9%, 12,9%, 13,4% bzw. 12,2% und damit über den Werten aus Deutschland.⁹⁹

Multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* werden von der CDC in den USA als eine schwerwiegende infektiologische Bedrohung („threat level serious“-zweithöchste von drei Bedrohungsstufen) betrachtet.¹⁰⁰

⁹⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014

¹⁰⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015)

3.4. Clostridium difficile

Während eines Krankenhausaufenthaltes kommt es häufiger zur nosokomialen *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD bzw. CDI) als zum Neuerwerb eines MRSA.¹⁰¹ Im Kontext der *Clostridium difficile*-Infektion ist die Resistenz bzw. Multiresistenz bisher kein Problem. Allerdings begünstigt einerseits die ansteigende Gabe von Antibiotika, andererseits die hohe Umweltresistenz dieses sporenbildenden Bakteriums die Infektionen bzw. Übertragungen mit *Clostridium difficile*.¹⁰² Die Tendenz der *Clostridium difficile*-Infektionen, insbesondere mit schwerwiegendem Infektionsverlauf hat unterdessen zwischen 2008 bis 2013 in Deutschland stark zugenommen. Wurden Deutschlandweit (ohne Sachsen) im Jahr 2012 798 schwere Verläufe mit *Clostridium difficile* übermittelt, lag der Wert im Jahr 2013 bei 1.122.¹⁰³ *Clostridium difficile* Infektionen werden von der CDC in den USA als eine der schwerwiegendsten infektiologische Bedrohungen („threat level urgent“-höchste von drei Bedrohungsstufen) betrachtet.¹⁰⁴

3.5. Fazit

Bezogen auf die Resistenzentwicklung ausgewählter MRE zeigt sich v.a. für MRSA offenbar eine leichte Stabilisierung. Die EARS-Net-Daten deuten auf eine Abnahme des MRSA-Anteils an *Staphylococcus aureus*-Nachweisen aus invasiven Materialien. Die Meldedaten für MRSA in Blut/Liquor der Jahre 2010 bis 2014 deuten zumindest für 2012 bis 2014 einen leichten Rückgang der gemeldeten bzw. übermittelten Fälle an.

Bei den Aminoglykosid- bzw. Vancomycinresistenten Enterokokken lagen die Resistenzanteile auf Basis der EARS-Net Daten zwischen 2010 bis einschließlich 2013 jeweils deutlich über den Europäischen Referenzwerten.

Im Falle von MRGN zeigt sich bei den aufgeführten Beispielen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Acinetobacter* sp. ein schwankendes Bild. Die Deutschen Werte lagen weitgehend jeweils unter den Referenzwerten des EARS-Net. Beim Anteil der Carbapenem-resistenten Isolate liegen die Werte aus Deutschland ebenfalls unter den Europäischen Referenzdaten, allerdings steigerte sich der Anteil im Jahr 2013.

Bei *Clostridium difficile* ist in Deutschland insbesondere in den Jahren 2012/2013 eine deutliche Steigerung der gemeldeten bzw. übermittelten (schweren) Fälle zu verzeichnen gewesen.

¹⁰¹ GEFFERS, C. und GASTMEIER P.: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt 6,2011, 87-93.

¹⁰² BEHNKE, M., HANSEN, S., LEISTNER, R., DIAZ, L., GROPMANN, A., SOHR, D., GASTMEIER, P. und PIENING, B.: Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung: Zweite nationale Prävalenzstudie in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt International 38(2013), 627-633; Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015); Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 25/2013, Berlin, 2013.

¹⁰³ Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 47/2014, Berlin, 2014.

¹⁰⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States (2013), <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Abruf: 26.08.2015).

4. Strategien und Empfehlungen

4.1. Gesetzliche Regelungen

Im Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist die Problematik multiresistenter Erreger und Antibiotikaresistenz im Wesentlichen in 2 Paragraphen (§§ 4 und 23) geregelt. Gemäß IfSG § 4 (2) 2.b) gilt: Das Robert Koch-Institut hat entsprechend den jeweiligen epidemiologischen Erfordernissen die nach § 23 Absatz 4 zu erfassenden nosokomialen Infektionen, Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen und Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs festzulegen, in einer Liste im Bundesgesundheitsblatt zu veröffentlichen und fortzuschreiben. Im Jahr 2013 wurden diese zuletzt publiziert (Bekanntmachungen des Robert Koch-Institutes (2013)). Gemäß §23 (4) des IfSG gilt: (4) Die Leiter von Krankenhäusern und von Einrichtungen für ambulantes Operieren haben sicherzustellen, dass die vom Robert Koch-Institut nach § 4 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe b festgelegten nosokomialen Infektionen und das Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen fortlaufend in einer gesonderten Niederschrift aufgezeichnet, bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen gezogen werden und dass die erforderlichen Präventionsmaßnahmen dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden. Darüber hinaus haben die Leiter sicherzustellen, dass die nach § 4 (2) Nummer 2 Buchstabe b festgelegten Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs fortlaufend in zusammengefasster Form aufgezeichnet, unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden.

Diese Erfassung und Schlussfolgerung einerseits der lokalen Resistenzsituation („Listen to your hospital“-Konzept, Kenntnis der lokalen Erreger- und Resistenzsituation) und andererseits parallel der Dokumentation über den Antibiotikaverbrauch bedeutet im Prinzip eine gesetzliche Vorgabe, die einen Beitrag im Sinne der rationalen Antibiotikatherapie bzw. des Antibiotic Stewardship gemäß internationalen Standards (WHO, etc.) leisten kann.

Die Empfehlungen sowohl der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) und der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) sind gemäß § 23 in Krankenhäusern und weiteren medizinischen Einrichtungen einzuhalten. Die KRINKO erstellt Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen sowie zu betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Basierend auf den Ergebnissen der Surveillance-Systeme kann die KRINKO bestehende Präventionsempfehlungen erweitern sowie neue Empfehlungen erarbeiten. Dies soll zu einer einheitlichen Verbesserung von Präventionsmaßnahmen auf nationaler Ebene führen. Die ART-Kommission sichtet und bewertet vorhandene Empfehlungen zur Antibiotikatherapie. Bei Bedarf erstellt sie weitere Empfehlungen mit allgemeinen Grundsätzen für

Diagnostik und antimikrobielle Therapie, insbesondere bei Infektionen mit resistenten Krankheitserregern.¹⁰⁵ Nach Ihrer Konstitution und ersten Sitzung im Jahr 2013 sind zukünftige Entwicklungen abzuwarten. Sowohl die Empfehlungen der KRINKO als auch der ART Kommission dienen insbesondere der Infektionsprävention und andererseits der Bekämpfung von (multiresistenten) Erregern. Die gesetzliche Verpflichtung im IfSG zur Einhaltung dieser Empfehlungen bedeutet eine entscheidende Weichenstellung bzgl. der Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen. Die KRINKO hat bereits 1999 die Problematik von MRSA in medizinischen Einrichtungen thematisiert. In den Jahren 2008 und zuletzt 2014 wurden von der KRINKO weitere Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA publiziert. In den Jahren 2012, 2013 und 2014 wurden Empfehlungen für das MRGN-Hygienemanagement veröffentlicht.¹⁰⁶ Zukünftig sind (in Deutschland) weitere Empfehlungen der KRINKO zu erwarten, wie z.B. für VRE oder *Clostridium difficile*.¹⁰⁷

Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO):

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html

Die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) online:

http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_node.html

¹⁰⁵ ZIEGELMANN, A., BENKARTEK, C. und KRAMER, M.H.: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie-ein Zwischenbericht. Krankenhaushygiene up2date 01(2012) 37-46.

¹⁰⁶ Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html (Abruf: 26.08.2015); Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 42 (2013) ; Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 21 (2014).

¹⁰⁷ VON BAUM, H. DETTENKOFER, M., FAHR, A.-M., HEEG, P. und WENDT, C.: Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Hygiene und Medizin 1/2(2006) 30-32.

4.2. Fachgesellschaften

Verschiedene Fachgesellschaften publizieren seit einiger Zeit evidenzbasierte Empfehlungen und Leitlinien für den Bereich Antiinfektiva, Resistenz bzw. Therapie. Die Leitlinien sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sollen für mehr Sicherheit in der Medizin sorgen, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend (Empfehlungscharakter). Für den Bereich Diagnostik und Therapie von (nosokomialen) Infektionen sind insbesondere die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Gesellschaft für Infektiologie, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., und der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) hervorzuheben. Diese u.a. Leitlinien bzw. Empfehlungen können zukünftig auch von der ART-Kommission aufgegriffen und bewertet werden. Dadurch kann sich z.B. für eine spezifische Leitlinie ein bindender Charakter gemäß §23 IfSG ergeben.

Eine Übersicht der Leitlinien ausgewählter Fachgesellschaften findet sich unter:

<http://www.awmf.org/leitlinien.html>

<http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien>

<http://www.dgi-net.de/index.php/leitlinien-a-fortbildung>

<http://www.dghm.org/klinischemikrobiologieleitlinien/index.html>

4.3. Konzept des Antibiotic Stewardship

Ein wesentlicher Lösungsansatz für die Bekämpfung multiresistenter Erreger ist die rationale Antibiotikatherapie, im angloamerikanischen Raum auch unter dem Begriff „Antibiotic“ oder „Antimicrobial Stewardship“ bekannt. Beim Antibiotic stewardship geht es vornehmlich um den rationalen Einsatz von Antibiotika. Konkret soll dadurch die Behandlungsqualität verbessert werden, sowohl das Entstehen als auch die Verbreitung von multiresistenten Erregern verhindert werden und letztlich die Gesundheitsausgaben reduziert werden. Gleichzeitig werden durch die Etablierung und Durchführung von Antibiotic Stewardship z.T. die gesetzlichen Vorgaben gemäß § 23 IfSG umgesetzt. Demnach sollen einerseits die vom RKI festgelegten nosokomialen Infektionen und das Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, andererseits auch die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs fortlaufend in einer gesonderten Niederschrift spezifisch für die medizinische Einrichtung aufgezeichnet, bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaß-

nahmen gezogen werden. Die Auflistung der nosokomialen Infektionen, speziell mit multiresistenten Erregern bedeutet gleichzeitig die Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation, anhand derer sich der Antibiotikagebrauch u.a. orientieren sollte (lokale Leitlinie).

Unterdessen gibt es eine S3-Leitlinie über Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus und die Fachgesellschaften (z.B. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene oder Deutsche Gesellschaft für Infektiologie u.a.) bieten Fortbildungsveranstaltungen für den Bereich Antibiotic Stewardship an, durch die das medizinische Personal einerseits das Grundkonzept erlernt, andererseits Empfehlungen für eine konkrete Umsetzung der Programme in den medizinischen Einrichtungen vor Ort erhält.

Das Portfolio der ABS-Kurse der DGI findet sich unter <http://www.abs-germany.de/index.php?id=15>, die DGKH bietet die folgenden Kurse zum Thema an: <http://www.krankenhaushygiene.de/abs/>

Rund 85% der Antibiotikaverordnungen finden im ambulanten Bereich statt.¹⁰⁸ Für Strategien zur nachhaltigen Verbesserung des rationalen Einsatzes von Antibiotika sollte auch das Verordnungsverhalten niedergelassener Ärztinnen und Ärzte berücksichtigt werden. Im Rahmen des nordrhein-westfälischen Aktionsplans Hygiene (4.4.4.4) ist zur Förderung des rationalen Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich die wissenschaftliche Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Verschreibungsverhalten niedergelassener Ärztinnen und Ärzte sowie daraus abgeleitet, die Entwicklung eines Schulungskonzepts für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte geplant.

4.4. Initiativen

4.4.1. Internationale Public Health- und Infektionsschutzinstitutionen

4.4.1.1. World Health Organization (WHO)

Seit 2014 entwickelte die WHO eine Initiative namens Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, um das aus Sicht der WHO globale Problem für die menschliche Gesundheit zu bekämpfen. Bei der Entwicklung sollte die Verpflichtung, Perspektiven und Aufgaben aller verantwortlichen Institutionen, etc. berücksichtigt werden. Dazu konnten zwischen Juli und September 2014 Beiträge von interessierten Ländern bzw. Kooperationspartnern geleistet werden.¹⁰⁹ Beim 68. „World Health Assembly“ der WHO in Genf im Mai 2015 wurde der Entwurf eines Glo-

¹⁰⁸ ©GERMAP 2012; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

¹⁰⁹ Homepage der WHO zum Global Action on Antimicrobial Resistance: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/development_process/en/ (Abruf: 26.08.2015).

bal Action Plans on Antimicrobial resistance präsentiert und beschlossen, der im Folgenden kurz dargestellt werden soll. Die Ratschläge verschiedener Länder und Interessenvertreter wurden berücksichtigt.¹¹⁰ Die fünf strategischen Ziele des Plans sowie die zugrunde liegenden Konzepte, die konkret dazu berücksichtigt werden sollen, sind im Folgenden aufgeführt.

1) Improve awareness and understanding of antimicrobial resistance through effective communication, education and training

- Im Wesentlichen sind Schritte einzuleiten, die die Problematik der Antibiotikaresistenz ins (öffentliche) Bewusstsein zu rufen. Darüber hinaus sind Verhaltensänderungen über öffentliche Aufklärungsprogramme einzuleiten und zu fördern, die Zielgruppen aus der Humanmedizin, Veterinärmedizin, Landwirtschaft sowie Kunden berücksichtigen. Das Thema Antibiotika-Einsatz sowie Antibiotikaresistenz sollte bereits in Schulplänen berücksichtigt werden, um eine frühzeitige Aufklärung zu diesem Thema erzielen zu können. Das Thema Antibiotikaresistenz sollte elementarer Bestandteil bei der Ausbildung, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen im Gesundheits- und veterinärmedizinischen- sowie landwirtschaftlichen Bereich werden, um ein fachkundiges Verständnis und Bewusstsein in den entsprechenden Berufsgruppen zu fördern.

2) Strengthen the knowledge and evidence base through surveillance and research

- Wenn Aktivitäten und Investitionen zur Bewältigung Antibiotikaresistenz entwickelt werden, sollten dabei stets Nutzen und Kosteneffektivität erwogen werden. Eine entscheidende Rolle in diesem Zusammenhang nehmen die nationalen Regierungen, zwischenstaatliche Organisationen, Behörden, Berufsverbände, Nichtregierungsorganisationen, Industrie und Akademien (z.B. Universitäten) ein.
- Offene Fragen und „Wissenslücken“ im Bereiche umfassen derzeit:
 - Inzidenz, Prävalenz, Diversität der verschiedenen resistenten Pathogene sowie deren geographische Verteilung sind Informationen, die zeitnah veröffentlicht und leicht zugänglich gemacht werden sollten. Insbesondere deswegen, um einen Beitrag zur Patientenbehandlung zu leisten sowie lokale, nationale und regionale Aktivitäten zu unterstützen und deren Interventionen und Auswirkungen im Blick zu halten bzw. und deren Effekte weiter zu geben.

¹¹⁰ Homepage der WHO: Entwurf des Global Action on Antimicrobial Resistance: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/ (Abruf: 26.08.2015).

- Wie entwickeln und verbreiten sich Resistenzen im Mensch und zwischen Menschen, Tieren und Lebensmitteln, Wasser und der Umwelt? Diese Fragen sind bedeutsam für die Entwicklung neuer Surveillance- und Diagnostik-Instrumente, Strategien und Regulierungen zur Bekämpfung der Resistenzproblematik.
 - Unterstützung effektiver Antibiotic Stewardship-Programme im humanmedizinischen, veterinärmedizinischen und landwirtschaftlichen Bereich. Wie lassen sich effektive ABS-Programme entwickeln?
 - Nationale und internationale Grundlagen- und angewandte Forschung zur Entwicklung neuer Behandlungsansätze, Diagnostik, Impfstoffe sowie andere Interventionsmöglichkeiten insbesondere in sog. Low Resource („armen“) Settings.
 - Erforschung von Alternativen zur nichttherapeutischen Nutzung von antimikrobiellen Agenzien im landwirtschaftlichen und aquakulturellen Bereich, inklusive deren Verwendung zur Wachstumsbeschleunigung und als Pflanzenschutzmittel.
 - Ökonomische Studien, die auch die Entwicklung von Modellrechnungen beinhalten, um Kosten von Antibiotikaresistenz sowie den Nutzen den Global Action Plans abschätzen zu können.
- Den WHO-Studien zur Antibiotikaresistenz-Surveillance zufolge mangelt es an internationalen Standards der Surveillance sowohl im humanmedizinischen, veterinärmedizinischen sowie landwirtschaftlichen Sektor. Darüber hinaus fehlt ein globales Forum zum schnellen Austausch von Antibiotikaresistenzdaten.
 - Einige EU-Staaten publizierten bereits im Jahr 2013 eine Forschungsagenda zum Thema Antibiotikaresistenz, die unbedingt berücksichtigt werden sollte (JPIAMR).¹¹¹

¹¹¹ Homepage der Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance: <http://www.jpiamr.eu/about/> (Abruf: 26.08.2015).

3) Reduce the incidence of infection through effective sanitation, hygiene and infection prevention measures

- Viele der Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger ereignen sich in medizinischen Settings, nicht nur, weil viele der dort zugelassen Patientinnen und Patienten bereits schwerwiegende Infektionen haben, sondern auch aufgrund der intensiven Antibiotikaverwendung in medizinischen Settings. Eine Resistenzentwicklung in diesem Kontext ist sicherlich eine natürliche Konsequenz (auch im Falle von adäquater Antibiotikaverwendung), allerdings tragen nicht ausreichende Präventionsmaßnahmen vor Ort zur Verbreitung von Resistenzen bei.
- Bessere Hygiene und Infektionsprävention sind essenziell zur Vermeidung der Entwicklung sowie Verbreitung von Infektionen durch und Übertragung von multiresistenten Erregern. Kernelemente einer effektiven Präventionsgrundlage beinhalten die Prävention von Infektionen durch sexuelle Übertragung sowie durch Suchtmittelinjektion genauso wie bessere Hygiene, Händewaschen, Lebensmittel- und Wasserreinheit.
- Relevanz der Impfung, da diese Antibiotikaresistenz auf drei Grundlagen bekämpft
 - Impfstoffe verhindern Infektionen, die durch Antibiotika behandelt werden müssten.
 - Impfstoffe reduzieren die Prävalenz viraler (Primär-)Infektionen, die (fälschlicherweise) oft mit Antibiotika behandelt werden und damit bakterielle Sekundärinfektionen hervorrufen können, die zusätzlich mit Antibiotika behandelt werden müssen.
 - Die Entwicklung und Verwendung neuer Impfstoffe könnte Erkrankungen verhindern, deren Behandlung im Falle der Antibiotikaresistenz sehr schwierig bzw. unmöglich ist.
- Sehr viel Antibiotikaverbrauch wird durch die Viehzucht/Tierproduktion generiert. In diesem Zusammenhang werden Antibiotika zur Infektionsprävention, zur Vermeidung der Ausbreitung bestimmter Erkrankungen innerhalb einer Herde bei Einzelinfektionen bzw. als Wachstumsstimulanz verwendet. Nachhaltige Haltungsbedingungen, die die Verwendung von Impfstoffen beinhalten, könnten die Infektionsraten senken sowie die Abhängigkeit von Antibiotika sowie die Entwicklung resistenter Erreger und deren Verbreitung über die Nahrungskette vereiteln.

4) Optimize the use of antimicrobial medicines in human and animal health

- Die Menge des verabreichten Antibiotikums hat einen klaren Einfluss auf die Entwicklung der Resistenz. Hoher Antibiotikaverbrauch kann ein Indikator für „Über“-Verschreibung, „Over the counter“-Verkäufe bzw. die in vielen Ländern verbreiteten Internetverkäufe sein. Trotz vieler regionaler bzw. nationaler Anstrengungen steigt der Antibiotika-Verbrauch in der Humanmedizin, Veterinärmedizin sowie Landwirtschaft global an. Der prognostizierte Bedarf an Tierprodukten könnte zu einer weiteren Erhöhung des Bedarfs führen.
- Die Daten zum Antibiotikaverbrauch stammen v.a. aus Ländern hoher und mittlerer Einkommen. Die World Organisation for Animal Health (OIE) entwickelt derzeit eine Datenbank zur Erhebung des Antibiotikaverbrauchs in Tieren. Es mangelt dennoch an Daten des humanen Antibiotikaverbrauchs aus der unmittelbaren Patientenbehandlung („Point of care“) sowie aus ärmeren Ländern.
- Die Tatsache, dass es sich bei Antibiotika um ein „öffentliches Gut“ handelt muss weiter verbreitet werden, sowohl um deren Verteilung, Qualität und Verwendung geeigneter zu regulieren als auch Investitionen in Forschung und Entwicklung zu fördern. In einigen Fällen investiert die Industrie mehr Geld in bestimmte Produkte als Regierungen in Aufklärungskampagnen zur rationalen Antibiotikaverwendung.
- Entscheidungen zur Antibiotikagabe werden selten auf Basis eindeutiger Diagnostik getroffen. Es bedarf effektiver, schneller, und kostengünstiger Diagnostikmethoden, um eine optimale Verwendung von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin zu gewährleisten. Neue Methoden der Diagnostik sollten sowohl in die klinische, pharmazeutische als auch veterinärmedizinische Praxis integriert werden. Evidenzbasierte Verschreibung und Gabe sollten prinzipiell der Standard medizinischer Versorgung sein.
- Insbesondere im „Over the counter“- bzw. Internetsektor ist die Antibiotikaverwendung unzureichend reguliert. Verwandte Probleme sind mangelnde Patientinnen- und Patienten-Compliance sowie mangelnde Compliance der Gesundheitsdienstleister in der Anwendung von Antibiotika, substandardisierte Therapien im human- bzw. veterinärmedizinischen Bereich sowie nicht-regulierte bzw. falsche Verwendung von Antiinfektiva im landwirtschaftlichen Bereich.

5) Develop the economic case for sustainable investment that takes account of the needs of all countries, and increase investment in new medicines, diagnostic tools, vaccines and other interventions

- Ökonomische Berechnungen sollten die Notwendigkeit für nachhaltige Entwicklungen, insbesondere Aus- und Weiterbildung in Niedriglohn-Ländern sowie für evidenzbasierte Interventionen im human- wie auch veterinärmedizinischen Bereich bezogen auf Therapie, Diagnostik und Impfungen liefern.
- Berechnungen zu volkswirtschaftlichen Folgen der Antibiotikaresistenz sollten sowohl die Kosten infolge von „Nichtstun“ sowie unter Berücksichtigung verschiedener Aktivitäten zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz durchgeführt werden. Mangelnde Daten zu diesen Aspekten hinderten bereits im Jahr 2001 die WHO bei der Aufstellung einer Strategie zur Bekämpfung der Antiinfektiva-Resistenz. Die wenigen vorhanden Studien zum Thema sind darüber hinaus hauptsächlich auf Entwicklungsländer limitiert.
- Anreize für Investitionen in neue Antibiotika, Diagnostik sowie Impfstoffe sollten geschaffen werden.
- Die Verwendung von Antiinfektiva sollte durch kostengünstige, Diagnostik am „Point-of-care“ unterstützt werden, um die Behandelnden in der Human- bzw. Veterinärmedizin besser bei der Auswahl des geeigneten Antiinfektivums zu unterstützen. Eine solche Diagnostik sollte auch einkommensschwächeren Ländern zugänglich gemacht werden.

Der detaillierte Global Action Plan on antimicrobial Resistance findet sich unter:

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-en.pdf?ua=1

In Ergänzung zum Global Action Plan hat die WHO eine Liste publiziert, die derzeitige globale und regionale (z.B. USA und EU), aber auch nationale (z.B. Australien, Frankreich, Deutschland, Irland, Großbritannien) Aktivitäten gegen Antiinfektivaresistenz hervorhebt. Eine Übersicht findet sich unter:

http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/General_and_national_plans_amr_Dec_2014.pdf

4.4.1.2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

In Europa sind vor allem die Aktivitäten der ECDC hervorzuheben. Verschiedene Projekte werden derzeit bzgl. der Surveillance von Resistenzen durchgeführt. Das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) ist ein europäisches Netzwerk nationaler Surveillance Systeme, um gesamteuropäisch Referenzdaten bzgl. Antiinfektiva-Resistenz zu Public Health-Zwecken zu etablieren. Das Projekt „European Surveillance of Antimicrobial Consumption“ (ESAC) ist ein europäisches Netzwerk nationaler Surveillance-Systeme, um gesamteuropäisch Referenzdaten bzgl. Antiinfektiva-Verbrauch zu erheben. Dabei werden Verbrauchsdaten sowohl für den ambulanten als auch den stationären Sektor erhoben. Darüber hinaus existiert das „European Network of Laboratories for Sequence Based Typing of Microbial Pathogens“ (SeqNet). Dieses ist eine Initiative unter Beteiligung von derzeit 60 Laboratorien aus 29 Europäischen Ländern zur Sequenztypisierung mikrobieller Erreger. Weiterhin gibt es das „Translational Research on Combating Antimicrobial Resistance“ (TROCAR)-Netzwerk. Dieses dient der Untersuchung der Epidemiologie hochvirulenter, multiresistenter Erreger. Das Projekt fokussiert drei wesentliche Bereiche: Identifikation und Charakterisierung hochvirulenter resistenter Klone, genomische und proteomische Ansätze zur Untersuchung pathogener im Vergleich zu nicht-pathogenen Klonen und der Entwicklung bioinformatischer Methoden für Genomanalysen. Weiterhin gibt es seit 2011 den für fünf Jahre angesetzten „Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance“ der EU-Kommission. Dieser wird auch durch den Global Action Plan der WHO hervorgehoben und ist in seiner Zielsetzung im Wesentlichen vergleichbar.¹¹² Damit verbundene Projekte und der Stand der Dinge wurden in den Jahren 2011 und zuletzt 2014 detailliert ausgearbeitet. Zum aktuellen Stand des „Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance“ unter: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/road-map-amr_en.pdf

Mit Einführung des „Antibiotic Awareness Day“ (sog. Europäischer Antibiotikatag) durch die ECDC wurde eine europäische Initiative zur Förderung der öffentlichen Gesundheit geschaffen. Dieser „Gedenktag“ findet jährlich am 18. November statt und soll das Bewusstsein für die Bedrohung der öffentlichen Gesundheit durch Antibiotikaresistenzen schärfen und über die umsichtige Anwendung von Antibiotika informieren. Mit der Initiative gehen u.a. Aufklärungs- und Informationsmaterialien sowie Unterstützung für Kampagnen zum Thema einher. Mehr unter: <http://ecdc.europa.eu/de/eaad/Pages/Home.aspx>.

¹¹² Homepage der EU-Kommission zum Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf (Abruf: 26.08.2015).

4.4.2. Deutschland

4.4.2.1. 10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger

Im März 2015 wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Vorfeld der Verabschiedung der Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie 2020 (DART) ein 10-Punkte-Plan verabschiedet, um den aus Sicht des BMG unzureichenden politischen Priorisierungen auf den Gebieten der Hygiene, Qualitätssicherung sowie Transparenz im Bereich behandlungsassoziierter Infektionen gerecht zu werden.¹¹³ Der 10-Punkte-Plan zieht Anstrengungen auf nationaler und internationaler Ebene nach sich und ist in vielen Bereichen deckungsgleich mit der DART 2020. Er umfasst die Themengebiete:

1. Ausbreitung multiresistenter Erreger verhindern

Im Wesentlichen wird darauf hingewiesen, dass die Krankenhäuser, aber auch der ambulante Bereich die Empfehlungen der KRINKO (insbesondere zum Screening auf multiresistente Erreger) noch konsequenter umsetzen sollten. Mitunter könnten in den Ländern regionale Netzwerke dabei eine entscheidende Unterstützung geben.

2. Hygienestandards in allen Einrichtungen weiter ausbauen

Bis 2016 sollen anhand eines Förderprogramms von 365 Millionen € die Krankenhäuser bei der Besetzung von Hygienefachpersonal unterstützt werden. Eine Zusammenarbeit mit den Ländern ist angedacht.

3. Bessere Informationen zur Hygienequalität in Krankenhäusern

Die Krankenhäuser sollen zukünftig in ihren Qualitätsberichten für Patientinnen und Patienten verständliche Kapitel zum Thema Hygienestandards verfassen.

4. Meldepflichten zur Früherkennung resistenter Erreger verschärfen

Das BMG hat die Einführung neuer Meldepflichten multiresistenter Erreger sowie für *Clostridium difficile* angekündigt.¹¹⁴

¹¹³ Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit zum 10-Punkte-Plan: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2015/10-punkte-plan-zu-antibiotika-resistenzen.html> (Abruf: 26.08.2015).

¹¹⁴ Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit zu neuen Meldepflichten: <http://www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2015/krankenhauskeime.html> (Abruf 26.08.2015).

5. Verpflichtende Fortbildung des medizinischen Personals

Im ambulanten sowie stationären Bereich soll für medizinisches Fachpersonal eine verpflichtende Fortbildung zu den Themen Diagnostik, rationaler Antibiotikatherapie sowie Prävention von Infektionen mit resistenten Erregern eingeführt werden.

6. Versorgungsforschung zur Vermeidung nosokomialer Infektionen verbessern

Die versorgungsnahe Forschung zum Thema nosokomiale Infektionen soll in den nächsten drei Jahren intensiv gefördert werden. In diesem Zusammenhang soll eine „Task Force Antibiotikaforschung“ bei den Bundesministerien für Gesundheit sowie Bildung und Forschung etabliert werden.

7. "One-Health"-Gedanken stärken: Aktualisierung der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie

In diesem Zusammenhang wird auf Ziel 1 der DART 2020 (4.4.5) verwiesen.

8. Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika ermöglichen (Pharmadialog)

Dabei sollen im Dialog mit der Pharmaindustrie Lösungsansätze zur Entwicklung neuer Antibiotika bzw. zur Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden ausgearbeitet werden.

9. Deutsche globale Gesundheitspolitik zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen nutzen

Innerhalb der nächsten fünf Jahren wird Deutschland im Rahmen der DART 2020 sowie des Global Action Plan der WHO (4.4.2) Partnerländer bei der Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen unterstützen.

10. Antibiotika-Resistenzen durch Kooperation der G7 bekämpfen

Im Rahmen Deutschlands G7-Präsidentschaft sind zusammen mit den Partnern Maßnahmen zur Bekämpfung resistenter Krankenhauserreger angekündigt worden. Schwerpunkte sollen die Entwicklung von Instrumenten zur Entwicklung neuer Antibiotika, diagnostischer Methoden sowie alternativer Behandlungsmethoden sein.

4.4.2.2. Deutsche Antibiotikaresistenzstrategie (DART)

Im Jahr 2008 wurde die DART vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) veröffentlicht.¹¹⁵ Das Nachfolgeprojekt DART 2020 wurde im Mai 2015 verabschiedet und führt die in der DART formulierten Ziele bzw. angestoßenen Vorhaben weiter. Konkret werden sechs Themengebiete und damit verbundene Ziele genannt, die mit DART z.T. erreicht wurden und mit DART 2020 fortgeführt werden sollen. Die für die DART 2020 anstehende Agenda werden im Folgenden (nur) für den humanmedizinischen Bereich aufgeführt.

ZIEL 1: One Health-Ansatz national und international stärken

Im Wesentlichen geht es dabei um die Verknüpfung von Human- und Veterinärmedizin in Fragen resistenter Erreger, da sowohl Menschen als auch Tiere oft mit demselben Krankheitserreger infiziert werden und mit identischen Antibiotika behandelt werden. Die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen ist weder ausschließlich auf den humanmedizinischen noch veterinärmedizinischen Bereich beschränkt. Aus diesem Grund sollten Maßnahmen gegen resistente Erreger jeweils sektorübergreifend konzipiert werden.

Vorgesehene Schritte für das erste Ziel der DART 2020 sind:

- Weiterführung der im Jahr 2008 gegründeten interministeriellen Arbeitsgruppe „Antibiotika-Resistenz“ für eine übergreifende Koordination, Evaluierung und Anpassung der nationalen Vorgehensweise auch unter Berücksichtigung der Resistenz-Problematik im Abwasser
- Erneuerung der Forschungsvereinbarung zu Zoonosen zwischen dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und dem Bundesministerium für Gesundheit zur Intensivierung der Förderung von Forschungsprojekten im Rahmen der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen
- Intensive Begleitung des im Mai 2015 durch die Weltgesundheitsversammlung (WHA) beschlossenen „Globalen Action Plan“ der WHO (4.4.2)
- Unterstützung von ausgewählten Partnerländern bei der Umsetzung des „Globalen Aktionsplans“ der WHO im Rahmen der „Global Health Security Agenda“ durch den Ausbau bilateraler Kooperationen

¹¹⁵ Homepage des Bundesministeriums für Gesundheit zur Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf (Abruf: 26.08.2015); ZIEGELMANN, A., BENKARTEK, C. und KRAMER, M.H.: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie-ein Zwischenbericht. Krankenhaushygiene up2date 01(2012) 37-46.

- Einführung von konkreten Maßnahmen zur Förderung des weltweit umsichtigen Einsatzes von Antibiotika, Intensivierung der Infektionsprävention sowie der dazugehörigen Forschung und Entwicklung im Rahmen des Fokusthemas Antibiotika-Resistenz innerhalb der deutschen G7-Präsidentschaft. Schwerpunkt ist die Stärkung des One-Health-Ansatzes zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen

ZIEL 2: Resistenz-Entwicklungen frühzeitig erkennen

Geeignete Überwachungssysteme dienen dazu, neue Erreger und Resistenzen frühzeitig zu erkennen und (repräsentative) Daten für ganz Deutschland zu erhalten, die auch der Forschung zur Verfügung stehen, um zeitnah Therapie- sowie gezielte Präventionsstrategien zu entwickeln.

Vorgesehene Schritte für das zweite Ziel der DART 2020 sind:

- Ausdehnung der Meldepflicht auf weitere multiresistente Erreger
- Ausbau des Surveillance-Systems „Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)“ am RKI mit dem Ziel einer flächendeckenden und repräsentativen Surveillance
- Ausbau des bestehenden Feedback-Systems zur Rückkopplung der Daten an Antibiotika-verordnende Ärztinnen und Ärzte
- Stärkung der Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien
- Machbarkeitsstudie zur molekularen Surveillance für resistente Erreger
- Pilotprojekt zur Einbeziehung der Resistenzen von Viren und Pilzen in die bestehenden Surveillance-Systeme

ZIEL 3: Therapie-Optionen erhalten und verbessern

Sofern ein Antiinfektivum wirksam ist, gilt es, dessen Einsatz im Sinne der Leitlinien der Fachgesellschaften (z.B. DGI oder PEG) durchzuführen. Darüber hinaus sollten Daten der Resistenzstatistiken sowie des Antiinfektivum-Verbrauchs für den Einsatz berücksichtigt werden.

Vorgesehene Schritte für das dritte Ziel der DART 2020 sind:

- Ausbau der übergeordneten Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance zur Erhebung repräsentativer Daten und zur Bereitstellung von Referenzdaten für die Fachöffentlichkeit
- Nutzung dieser Daten zur Identifizierung von Problembereichen und möglichen Interventionsmaßnahmen auf nationaler Ebene

- Verbesserung der Rückkopplung von Antibiotika-Verbrauchsdaten
- Pilotprojekt zur Finanzierung der Entwicklung von infektiologischen Leitlinien und Empfehlungen
- Erarbeitung von Konzepten zur Erstellung und Anwendung lokaler Leitlinien und Empfehlungen im ambulanten und stationären Bereich
- Ermöglichung der gemeinsamen Nutzung von ARS durch das RKI und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), um eine Nutzung der Resistenz-Daten für Zulassungszwecke zu ermöglichen

ZIEL 4: Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden

Ein wesentlicher Bestandteil der Identifikation von Infektionsketten und der Einleitung von Interventionsmaßnahmen ist eine geeignete Diagnostik.

Vorgesehene Schritte für das vierte Ziel der DART 2020 sind:

- Unterstützung der Länder beim Auf- und Ausbau regionaler Netzwerke zur Prävention und Kontrolle resistenter Infektionserreger (vgl. EurSafety Health-Net unter 5.)
- Bereitstellung von Expertise zur Sicherstellung der strikten Einhaltung von Hygienestandards in Krankenhäusern durch die Länder
- Ausdehnung der Meldepflicht im Infektionsschutzgesetz auf weitere multiresistente Erreger
- Feststellung von Anwendungshindernissen und Problemen in der Diagnostik, etwa bei der Blutkulturdiagnostik und dem Nachweis von *Clostridium difficile* und Erarbeitung von Lösungsmöglichkeiten
- Engmaschige Begleitung der Länder und ggf. Nachsteuerung bei der Sicherstellung der personellen Ausstattung mit Hygienepersonal in medizinischen Einrichtungen
- Begleitung des Prozesses zur Etablierung der entwickelten Indikatoren für die Beurteilung der Hygienequalität zur einrichtungsübergreifenden Qualitätssicherung

ZIEL 5: Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken

Wissenslücken sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Ärztinnen und Ärzten sowie bei anderen Gesundheitsberufen sollten zielgruppengerecht geschlossen werden. Dies betrifft auch eine Verbesserung der Aus-, Fort- und Weiterbildung.

Vorgesehene Schritte für das fünfte Ziel der DART 2020 sind:

- Sensibilisierung und Einbeziehung der Bevölkerung durch verstärkte Aufklärung
- Bereitstellung zielgruppenspezifischer Informationen für Patientinnen und Patienten zum Thema Antibiotika-Therapie und –Resistenz
- Verpflichtung der Krankenhäuser zur Ergänzung der Qualitätsberichte um einen Zusatzteil mit verständlichen, besonders patientenrelevanten Informationen, u.a. zu Hygienestandards
- Erarbeitung von Kommunikationsstrategien für das Arzt-Patienten-Gespräch zum Thema Antibiotika unter Prüfung eines Checklisten-Ansatzes
- Aufbau der internetbasierten Plattform „Antibiotika-Resistenz“ für Ärztinnen, Ärzte sowie andere medizinische und pharmazeutische Berufsgruppen
- Stärkung der Themengebiete Hygiene/Mikrobiologie/Infektiologie in der Aus-, Fort- und Weiterbildung auch für den ambulanten Bereich
- Überführung zertifizierter Fortbildungsprogramme zu Expertinnen und Experten in Antibiotika-Verordnung (ABS-Beauftragte) in eine strukturierte curriculare Fortbildung der Ärztekammern
- Diskussion einer Fortbildungsverpflichtung im Bereich Antibiotika-Resistenzen

ZIEL 6: Forschung und Entwicklung unterstützen

Wesentliche Forschungszweige umfassen (auch interdisziplinäre) Forschungsbereiche in der Human- und Veterinärmedizin, von der Grundlagenforschung über klinische Forschung, Forschung zu Public-Health-Fragen bzw. Forschung in Kooperation mit der Gesundheits-, Land- und Lebensmittelwirtschaft.

Vorgesehene Schritte für das sechste Ziel der DART 2020 sind:

- Intensivierung der versorgungsnahen Forschung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Resistenz ab 2016 mit folgenden Schwerpunkten:
 - Ausbreitung von Resistenzen auch unter Berücksichtigung des One-Health-Ansatzes
 - Modellprojekte zur Schulung/Fortbildung von medizinischem Personal
 - Anwendung von nationalen/lokalen Leitlinien/Empfehlungen
 - Effektivität von Interventionsmaßnahmen
- Einrichtung einer Task Force Antibiotika-Forschung (Unterarbeitsgruppe „Antibiotika“ im Rahmen des Pharmadialogs)

- Identifizierung von Hindernissen in Forschung und Entwicklung durch gemeinsames Vorgehen von Wissenschaft und Industrie im Rahmen des Pharmadialoges
- Aufgreifen von Fragen der Entwicklung neuer Antibiotika, alternativer Behandlungsoptionen und Diagnostika im Rahmen der Deutschen G7-Präsidentschaft
- Gemeinsame Erarbeitung von konkreten Aktivitäten und Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen im G7-Prozess unter Deutscher Führung
- Forschung zu innovativen Materiallösungen im Bereich Hygiene innerhalb des Rahmenprogramms zur Förderung der Materialforschung

Mit den aufgeführten Zielen ist die DART 2020 derzeit das zentrale Kernvorhaben der Bundesregierung bzgl. der Antibiotikaresistenzproblematik in Deutschland.

Weitere Informationen sind im Folgenden aufgeführt:

Die DART im Einzelnen

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Sonstiges/Bericht_DART_Deutsche_Antibiotika-Resistenzstrategie.pdf

Zwischenbericht der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (2011)

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Antibiotikaresistenzstrategie/DART_Zwischenbericht_110407.pdf

Entwurf der weiterentwickelten Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) vom 18. November 2013:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/A/Antibiotikaresistenzstrategie/111113_DART_Entwurf_Druck.pdf

Die DART 2020 findet sich unter:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf

4.4.2.3. Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie

Bei der Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie (ATHOS) wird im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) durchgeführt und wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. An diesem Projekt nehmen medizinische Einrichtungen an verschiedenen Standorten in Deutschland teil (Lübeck, Berlin, Köln, München, Freiburg und Tübingen). Gegenstand von ATHOS ist die Durchführung eines auf bestehenden Leitlinien basierendes Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms in Arztpraxen bzw. Krankenhäusern mit

dem Ziel, die Antibiotika-Anwendung zu optimieren und den Einfluss des ABS-Programms auf die Inzidenz und Prävalenz von multiresistenten Erregern, insbesondere von Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien und Vancomycin-resistenten Enterokokken, in den teilnehmenden Kliniken zu messen. Ein Teilprojekt des Vorhabens, das als „Antibiotika: Weniger ist mehr“ bezeichnet wird, wird durch die Charité - Universitätsmedizin Berlin umgesetzt. Es dient im Wesentlichen dazu, Fortbildungen und Aufklärungsarbeit durchzuführen, um den gezielteren Einsatz von Antibiotika in ambulanten Bereichen (Zielgruppe v.a. niedergelassene Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten in Berlin) zu fördern. Im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung zum Thema „Neue Wege zur Reduktion der Antibiotikaverordnung bei Atemwegsinfektionen“ wurde eine Broschüre „Besser gesund bei Atemwegserkrankungen“ publiziert, anhand derer aktuelle Handlungsansätze zur Therapie bei (unkomplizierten) Atemwegserkrankungen dargestellt werden. Neben Erfahrungsberichten Betroffener, der Aufklärung über den Verlauf einer klassischen Atemwegserkrankung, Übertragungswegen und Präventionsstrategien führt das Dokument zuletzt die Themen Antibiotikaresistenz und Antibiotikatherapie („So kurz wie möglich und so lang wie nötig.“) auf.¹¹⁶

Mehr zum ATHOS-Projekt unter: <http://www.nrz-hygiene.de/athos/>

4.4.2.4. Aktionsplan Hygiene NRW

Im Januar 2011 veröffentlichte das Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen (MGEPA) den von der Landesregierung beschlossenen Aktionsplan Hygiene.¹¹⁷ Dieser berücksichtigt verschiedene Defizite auf den Gebieten der Hygiene in medizinischen Einrichtungen, unsachgemäßer Gabe von Antibiotika, fehlender Informationsaustausch zwischen den verschiedenen medizinischen Einrichtungen, Schulungs- und Fortbildungsmängel. Als Maßnahmenpakete wurden mit der Veröffentlichung des Aktionsplans seit 2011 verschiedene Projekte initiiert bzw. werden derzeit im Land durchgeführt. Seit 2011 vorgehene bzw. durchgeführte Maßnahmen umfassen:

- Gesetzliche Verpflichtung zur Bestellung von Hygienebeauftragten auch in Einrichtungen der ambulanten und pflegerischen Versorgung.
- Flächendeckender Ausbau des MRE-Frühwarnsystems (multiresistente Keime) durch Kooperationen zwischen Landeszentrum Gesundheit (LZG.NRW), diagnostischen Labo-

¹¹⁶ Homepage des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen zur Broschüre „Besser gesund bei Atemwegserkrankungen“ http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/athos/downloads/Broschuere_RZ_20140723_Ansicht_FINAL_01.pdf (Abruf: 26.08.2015).

¹¹⁷ Homepage des Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen zum Aktionsplan Hygiene: <http://www.mgepa.nrw.de/ministerium/presse/pressemitteilungsarchiv/pm2011/pm110126a/index.php> (Abruf: 26.08.2015).

ratorien und den vom Bund zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannten nationalen Referenzzentren.

- Aufklärung der Bevölkerung mit Kampagnen zu den Themen "persönliche Hygiene", "Krankenhaushygiene" und "Antibiotika-Einsatz".
- Mehr Fortbildung für Ärztinnen und Ärzte zum rationalen Umgang mit Antibiotika.
- Sicherstellung der Finanzierung alternativer Behandlungsmethoden zur Vermeidung von Antibiotika-Einsatz, idealerweise durch den Bund gefördert
- Förderung von Qualitätsnetzwerken zur Verbesserung von Hygienestandards zwischen den Hauptakteurinnen und -akteuren des Gesundheitssystems wie Krankenhäusern, Labors, niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten, Krankenkassen und Patientenorganisationen (wie auch durch die DART bzw. im Ziel 4 der DART 2020 aufgegriffen)
- Förderung von Aus- und Weiterbildung zum Thema Hygiene für in Medizin und Pflege tätige Beschäftigte.
- Stärkere Wahrnehmung der Fachaufsicht (Gesundheitsbehörden, Bezirksregierungen).
- Forderungen an den Bund, Lücken in der Finanzierung von Maßnahmen zur Erkennung und Bekämpfung von Keimen zu schließen.

Zum Aktionsplan Hygiene des MGEPA NRW mehr unter:

<http://www.mgepa.nrw.de/ministerium/presse/pressemitteilungsarchiv/pm2011/pm110126a/index.php>

4.5. Strategien zur Neuentwicklung von Antiinfektiva

Ein wesentliches Problem im Kampf gegen multiresistente Erreger ist der Mangel an neuen Antibiotikaentwicklungen. Die größten Pharmaunternehmen sind US-amerikanisch oder europäisch. Sowohl in Europa als auch in den USA gibt es seit einiger Zeit Initiativen, um die Entwicklung neuer Antibiotika wirtschaftlich reizvoller zu gestalten, damit die Pharmafirmen mehr Anstrengungen in die Entwicklung neuer Antiinfektiva stecken.

USA

In den USA ist die Neuentwicklung von Antibiotika schon seit einigen Jahren auf der Agenda. Im Jahr 2009 publizierte die Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter dem Titel: „Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE!“.¹¹⁸ Mit der ESKAPE-Gruppe sind bestimmte bakterielle Klone der Gattung *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* bzw.

¹¹⁸ BOUCHER, H.W., TALBOT G.H., BRADLEY J.S., EDWARDS J.E., GILBERT, D., RICE, L.B., SCHELD, M., SPELLBERG, B. und BARTLETT, J.: Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 1(2009),1–12.

Enterobacter (ESCAPE) zusammengefasst, die sich durch zunehmende Multiresistenz einer Antibiotikatherapie immer mehr entziehen („Escape“) würden. Vor diesem Hintergrund wurden sowohl die Food and Drug Administration (FDA) sowie der US-amerikanische Kongress dazu aufgefordert, die Neuentwicklung von Antiinfektiva zu fördern. Vor dem Hintergrund, dass bis ins Jahr 2010 der Mangel an Neuentwicklungen weiter bestand, schlug die IDSA eine neue Initiative vor, um dieses Problem anzugehen.¹¹⁹ Zur Umsetzung bedarf es der Kooperation verschiedener relevanter globaler Institutionen der Gesundheit, um kreative Anreize zu schaffen, die die Entwicklung neuer antibakterieller Stoffe begünstigen würden. Das Ziel ist dabei eine globale Initiative, dass kurzfristig bis ins Jahr 2020 zehn neue Antibiotika entwickelt werden sollen, daher auch als “10 x '20 Initiative” bezeichnet. Gegenwärtig sind als ein interessantes Instrument zur Förderung der Neuentwicklung von Antibiotika sogenannte „Wild-Card Patent Extensions“ in der Diskussion, um durch Patentverlängerungen neuer Antibiotika die Kosten einer Neuentwicklung abzudecken, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bisher bis zum Auslaufen der Patente für Antibiotika die Entwicklungskosten häufig nicht refinanziert werden konnten.¹²⁰ Durch eine Verlängerung der Patentlaufzeit von bis zu fünf Jahren in den USA sind Anreize zur Entwicklung von neuen Antiinfektiva geschaffen worden.¹²¹ Derzeit sind sieben Substanzen gegen gramnegative Infektionserreger in der klinischen Entwicklung, es ist allerdings fraglich, ob diese bis 2020 verfügbar sind. Darüber hinaus ist bei sechs der sieben Wirkstoffe der Wirkungsmechanismus nicht neu.¹²² Der aktuelle Stand der “10 x '20 Initiative” findet sich unter: <http://www.idsociety.org/policysplash/>. Darüber hinaus wird durch den Global Action Plan der WHO der President's Executive Order im September 2014 hervorgehoben, der u.a. als Ziel hat, weitere neue Antibiotika zu entwickeln. Mehr dazu unter: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>

Europa

Die Innovative Medicines Initiative (IMI) ist Europas größte öffentlich-private Kooperation einerseits der EU-Kommission (EC) als auch der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) zur Förderung der Entwicklung neuer Arzneimittel. Mit dem 6. IMI Call wurden im Mai 2012 erste Ausschreibungsthemen im Rahmen eines breit angelegten For-

¹¹⁹ BECKER, C. (2013): Welche Substanzen gegen gramnegative bakterielle Infektionen befinden sich in der Entwicklung? *Krankenhauspharmazie* 34(2013), 452-453.

¹²⁰ SONDERHOLM, J.: Wild-Card Patent Extensions as a Means to Incentivize Re-search and Development of Antibiotics. *Journal of law, medicine & ethics*. 2(2009), 240-246.

¹²¹ BECKER, C. (2013): Welche Substanzen gegen gramnegative bakterielle Infektionen befinden sich in der Entwicklung? *Krankenhauspharmazie* 34(2013), 452-453.

¹²² BOUCHER, H.W., GEORGE, H. TALBOT, G.H., BENJAMIN JR., D.K., JOHN BRADLEY, J., GUIDOS, R.J., JONES, R.N., MURRAY, B.E., BONOMO, R.A. und GILBERT, D.: 10 x '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 12(2013), 1685–1694; BECKER, C. (2013): Welche Substanzen gegen gramnegative bakterielle Infektionen befinden sich in der Entwicklung? *Krankenhauspharmazie* 34(2013), 452-453.

schungsprogramms zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz ausgeschrieben („New Drugs for Bad Bugs – ND4BB“). ND4BB ist ein Teil des Aktionsplans der Europäischen Kommission zur Abwehr der Antimikrobiellen Resistenz, der im November 2011 (siehe unter 4.4.3.) veröffentlicht wurde. An dieser Initiative sind verschiedene Institutionen beteiligt. Dies sind z.B. pharmazeutische Firmen, Patientenorganisationen, Universitäten und Forschungseinrichtungen, Krankenhäuser, Regulierungsinstitutionen sowie weitere industrielle und nicht-industrielle Partner. Seit Januar 2013 werden durch die IMI konkrete Projekte finanziert, um die Antibiotikaentwicklung voranzutreiben. Insgesamt umfasst ND4BB sechs Projektpfeiler u.a. zur Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika, insbesondere gegen gramnegative Bakterien.¹²³ Das ND4BB-Teilprojekt Combating Bacterial Resistance in Europe (COMBACTE)-Projekt zielt z.B. darauf ab, die Antibiotika-Entwicklung voran zu treiben und darüber hinaus effiziente, europaweite Zulassungsverfahren neuer Antibiotika zu entwickeln bzw. zu fördern.

Am 10. Juli 2013 ist der offizielle Vorschlag der EU Kommission zur Nachfolgeinitiative (IMI2) der Innovative Medicines Initiative im Rahmen des Innovation Investment Packages erfolgt. IMI2 soll entlang der gesamten Wertschöpfungskette bei der Neuentwicklung von Antiinfektiva als Strategie im Kampf gegen resistente Erreger fortgeführt werden. Die IMI2 startete in 2014 als Nachfolgeprojekt zu IMI mit einer Laufzeit bis 2024 und wird auch weiterhin die Teilprojekte von ND4BB fördern.¹²⁴

¹²³ Homepage der INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE zum New Drugs for Bad Bugs-Projekt: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/projects/ND4BB_overview.pdf (Abruf: 26.08.2015).

¹²⁴ Homepage der INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE 2: <http://www.imi.europa.eu/content/imi-2> (Abruf: 26.08.2015).

5. Schnittstellen/ Zusammenarbeit

Neben den Aktivitäten der verschiedenen globalen, internationalen sowie nationalen Institutionen für den Bereich Public Health, wie etwa die WHO, CDC, ECDC oder in Deutschland das RKI (siehe Strategien und Empfehlungen) bedarf es regionaler bzw. lokaler Anstrengungen, um der Problematik der Antibiotikaresistenz gerecht zu werden. Ein erfolgversprechendes Modell in Deutschland sind z.B. die MRE-Netzwerke. Das Land Nordrhein-Westfalen nimmt dabei bereits seit 2005 eine Vorreiterstellung ein. Mit der Etablierung der deutsch-niederländischen Netzwerke „MRSA-net“ und „EurSafety Health-net“ für Patientensicherheit und Infektionsschutz wurden Projekte entwickelt, die durch einen regional einheitlichen und damit vergleichbaren Standard nachhaltig zur Verbesserung der Infektionsprävention und Hygiene beitragen.

Netzwerkaktivitäten gegen MRE

Ausgangspunkt für die heute fast flächendeckend in NRW vorhandenen MRSA- und MRE-Netzwerke sind die deutsch-niederländischen Projekte für Patientensicherheit und Infektionsschutz EUREGIO MRSA-net Twente/ Münsterland (2005-2009) und EurSafety Health-net (2009-2014). Das EUREGIO MRSA-net wurde als regionales Netzwerk zum Schutz vor Infektionen mit MRSA in der deutsch-niederländischen Grenzregion Twente/Münsterland ins Leben gerufen. Moderiert durch den ÖGD (Gesundheitsbehörden und zugehörige Landestellen, in NRW das Landeszentrum Gesundheit, LZG.NRW) wurde zunächst in dieser Region die Zusammenarbeit von ÖGD, Krankenhäusern und anderen Akteuren des Gesundheitswesens etabliert und gestärkt. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Zusammenarbeit ist die Etablierung einheitlicher Qualitätsstandards zur Prävention der Ausbreitung multiresistenter Erreger. Zukünftig ist davon auszugehen, dass in den Netzwerken weitere Entwicklungen im Rahmen der Infektionsprävention, speziell mit MRE, aber auch „Antibiotic Stewardship“-Konzepte entwickelt und verstetigt werden könnten.

Die Idee der regionalen und sektorenübergreifenden Netzwerkbildung zur Prävention nosokomialer Infektionen und der Ausbreitung von multiresistenten Erregern hat in den letzten Jahren bewährt und in ganz NRW und Deutschland sind solche Netzwerke nach dem Vorbild des EUREGIO MRSA-net und EurSafety Health-net entstanden. Die Netzwerkbildung ist inzwischen Bestandteil nationaler Strategien zur Prävention der Ausbreitung von MRE (Beschluss der Gesundheitsministerkonferenz, (GMK 2006, Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie, DART 2020). Auch das RKI betont den Nutzen regionaler, durch die uGBen moderierter, Netzwerke bei der Umsetzung von §§ 23 und 36 IfSG.

In Nordrhein- Westfalen beteiligen sich inzwischen 52 der 53 Kommunen/ Kreise an MRE-Netzwerken (https://www.lzg.nrw.de/themen/Gesundheit_schuetzen/infektionsschutz/krkhs-

hygiene/mre_netzwerke/). Das Land finanziert seit Mitte 2013 die wissenschaftliche Begleitung der MRE-Netzwerke NRW zur Bündelung und Koordinierung der regionalen Netzwerkaktivitäten.

Ein Beispiel für den Transfer von Maßnahmen aus den MRSA-Netzwerken in das Bundesgebiet sind die Vergütungsvereinbarung der KBV und des GKV-Spitzenverbandes, die es niedergelassenen Ärzten seit April 2012 ermöglicht, ein MRSA-Screening und eine Eradikationstherapie außerhalb der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung abzurechnen. Damit wurde, basierend auf den Ideen aus den Netzwerken ein weiterer wichtiger Baustein zur Unterbrechung der Transmissionswege von MRSA geschaffen.

6. Antibiotika-Verbrauchsdatenlage im veterinärmedizinischen Bereich

Die Erhebung der antibiotischen Verbrauchsdatenlage und Surveillance ist in der Veterinärmedizin sehr komplex.

Im internationalen Kontext von WHO (World Health Organisation), FAO (Food and Agriculture Organisation), Codex Alimentarius und OIE (World Organisation for animal health) wird die Abgabemengenerfassung von antimikrobiellen Stoffen gefordert. Sie stellt eine wichtige Maßnahme im Risikomanagement zur Bewertung der Resistenzsituation dar.¹²⁵ Durch die erfassten Daten, sowie durch weitere Monitoringergebnisse sollen Erkenntnisse zur Antibiotikaresistenzentwicklung in der Tiermedizin gewonnen werden.

Seit dem Inkrafttreten der 16. AMG¹²⁶-Novelle sind Halter von Mastrindern, Masthühnern, Mastputen und Mastschweinen verpflichtet, den Einsatz von antimikrobiellen Substanzen zu melden (siehe Kapitel 9.2).

Einige Untersuchungen befassen sich neben der Erhebung der Verkaufsmenge mit Daten zum tatsächlichen Verbrauch in Mast und Zuchtbetrieben unterschiedlicher Tierarten.¹²⁷

6.1. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland

In Art. 27 der RL 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel verabschiedet die EU die Forderung nach einer europaweiten, regionalisierten Erhebung zu Daten in Bezug auf Abgabemengen und Einsatz von Antibiotika sowie der Resistenzsituation in den Mitgliedstaaten.

Gemäß § 47 Abs. 1c AMG und § 67a AMG in Verbindung mit der DIMDI¹²⁸ – Arzneimittelverordnung vom 24.02.2010 sind in Deutschland pharmazeutische Unternehmen und Großhändler verpflichtet, ihre Verkaufszahlen nach Wirkstoffart und Menge jährlich an das Tierarzneimittel Abgabemengen Register (TAR) zu melden.

¹²⁵ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2014: „Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register“ http://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_UeberwachungBetreuung/06_tam_TAM_Abgabemengen_Register/tam_TAM_Abgabemengen_Register_basepage.html.

¹²⁶ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Ausfertigungsdatum: 24.08.1976; Neu gefasst durch Bek. V. 12.12.2005 I 3394; Zuletzt geändert durch Art. 2a G v. 27.3.2014 I 261.

¹²⁷ Van Rennings L., von Münchhausen C., Honscha W., Otilie H., Käsbohrer A., Kreienbrock L., 2013: Repräsentative Verbrauchsmengen-erfassung von Antibiotika in der Nutztierhaltung – Kurzbericht über die Ergebnisse der Studie „VetCAb-Pilot“; LANUV, Abteilung 8 Verbraucherschutz, Tiergesundheit, Agrarmarkt, 2012: Überarbeiteter Abschlussbericht Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung Recklinghausen, den 03.04.2012.

¹²⁸ Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

Diesen Daten werden die ersten beiden Ziffern der jeweiligen Postleitzahlen (siehe Abbildung 16) der Empfangsapotheken hinzugefügt. So wird eine regionale Zuordnung der Abgabemengen ermöglicht.

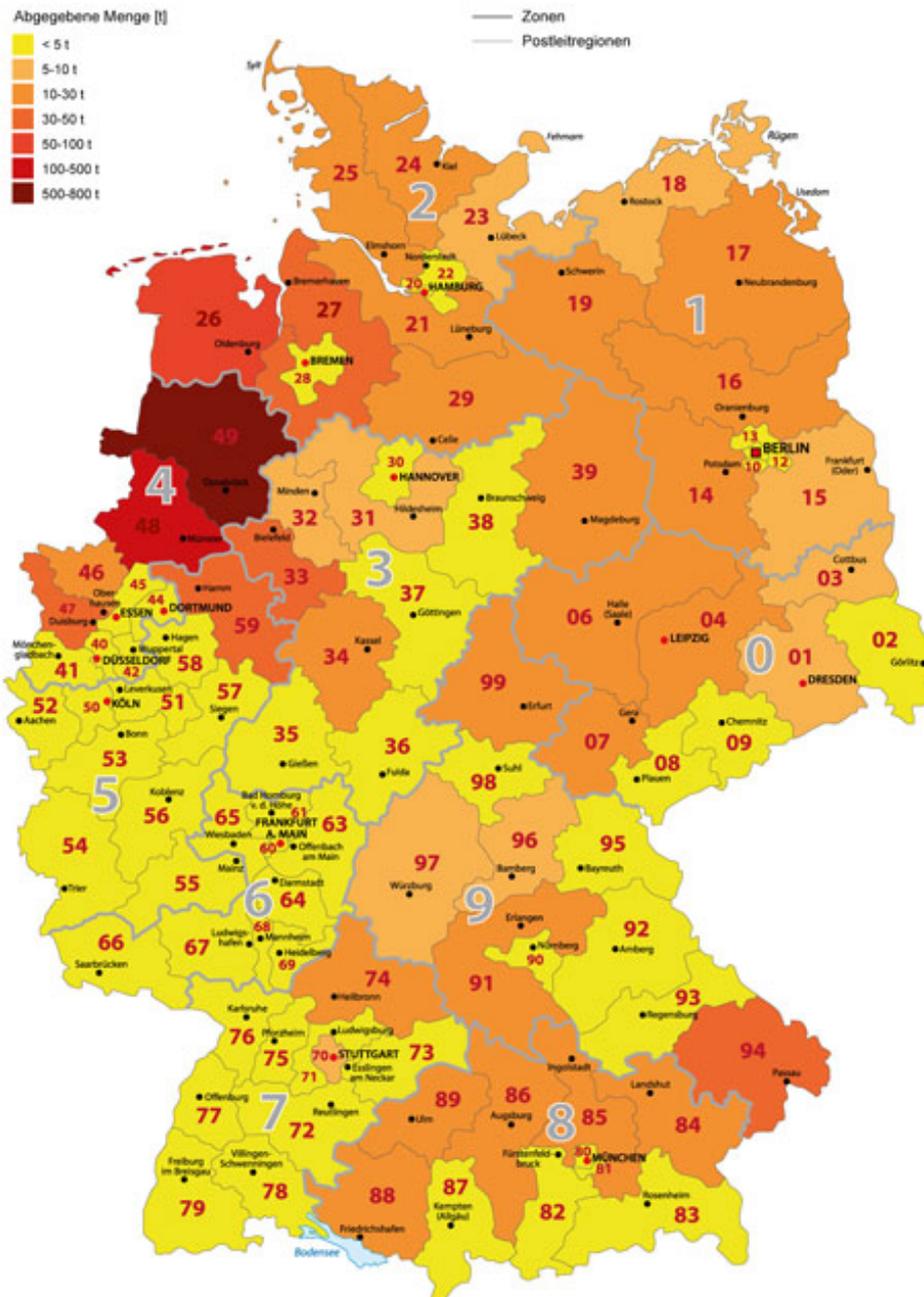


Abbildung 16: Regionale Zuordnung der Abgabemengen ©BVL 129,130

¹²⁹ http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2014/2014_08_01_pi_Abgabemengen.html.

¹³⁰ Nach der AHO Großtiere, vom 2.09.2014 gab es Korrekturen von Eingabefeldern. Hiernach ergeben sich auch geringfügige Veränderungen der Verteilungen bei den Postleitzahlen. Siehe: <http://www.animal-health-online.de/gross/2014/09/02/eingabefehler-bvl-korrigiert-daten-zur-antibiotikabgabe-nach-unten/28364/>.

Die Ergebnisse gemäß dem Tierarzneimittel Abgabemengen Register können Tabelle 15 entnommen werden.

Tabelle 15: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse und Abgabedifferenzen 2011 / 2013 in [t]¹³¹

Wirkstoffklasse	Abgegebene Menge [t] 2011	Abgegebene Menge [t] 2012	Abgegebene Menge [t] 2013	Differenz [t]* 2011 zu 2013
Tetracycline	564	566	454	-110
Penicilline	528	501	473	-55
Sulfonamide	185	162	152	-33
Makrolide	173	145	126	-47
Polypeptid-Antibiotika	127	124	125	-2
Aminoglycoside	47	40	39	-8
Trimethoprim	30	26	24	-6
Lincosamide	17	15	17	-
Pleuromutiline	14	18	15	1
Fluorchinolone	8	10	12	4
Phenicol	6	6	5	-1
Ionophore	-	-	1,8	-
Cephalosp., 1.+2. Gen.	2	2	2	-
Cephalosp., 3. Gen.	2	2,5	2,3	0,3
Cephalosp., 4. Gen.	1,5	1,5	1,5	-
Fusidinsäure	<1t	<1t	<1t	
Nitrofurane	<1t	<1t	<1t	
Nitroimidazole	<1t	<1t	<1t	
Summe	1.706	1.619	1.452	-254*

*mögliche Abweichungen sind rundungsbedingt

Anhand Tabelle 15 wird ersichtlich, dass beispielsweise in Deutschland im Jahr 2013 insgesamt 1 452 Tonnen (t) Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte verkauft wurden. Daraus ergibt sich eine Reduktion der Gesamtabgabemenge um 167 t zum Vorjahr und um 250 t zum Jahr 2011.

Eine Zuordnung der gemeldeten Wirkstoffmengen zu einzelnen Tierarten ist in dieser Erhebung nicht möglich. Die meisten Wirkstoffe sind für die Anwendung bei verschiedenen Tierarten zu-

¹³¹ http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2014/2014_08_01_pi_Abgabemengen.html. Nach der AHO Großtiere, vom 2.09.2014 gab es Korrekturen von Eingabefeldern. Die Korrekturen wurden in Tabelle 2 eingearbeitet. Siehe: <http://www.animal-health-online.de/gross/2014/09/02/eingabefehler-bvl-korrigiert-daten-zur-antibiotikabgabe-nach-unten/28364/>.

gelassen, außerdem besteht unter bestimmten Voraussetzungen im Fall eines Therapienotstandes die Möglichkeit der Umwidmung¹³² von Arzneimitteln gemäß § 56a AMG.

8 t der abgegebenen Wirkstoffmengen beziehen sich auf Präparate, die ausschließlich für Tiere zugelassen sind, die nicht für die Lebensmittelkette bestimmt sind.¹³³ Für die restliche abgegebene Menge (1.444 t) gibt es für mindestens eine lebensmittelliefernde Tierart ein zugelassenes Präparat.

Der Vergleich der Jahre 2011 bis 2013 zeigt einerseits eine Abnahme der absoluten Gesamt-abgabemenge um ca. 15%, andererseits besteht für Fluorchinolone eine Steigerung der Abgabemengen um etwa 50%. Die Abgabe steigerte sich hier von 8 Tonnen auf 12 Tonnen. Zeitgleich stieg auch die Abgabe für Cephalosporine der 3. Generation von 2 Tonnen im Jahr 2011 auf 2,3 Tonnen im Jahr 2013 um 15%.¹³⁴

Definierte Tagesdosen (DDD), wie sie in der Humanmedizin zur Vergleichbarkeit herangezogen werden, stehen für die Tiermedizin nicht zur Verfügung. Die Abgabemengenerfassung allein ermöglicht es somit nicht, Aussagen über die Anwendung einzelner Wirkstoffe für verschiedene Tier- und Nutzungsarten zu machen. Dies wird mit den Daten, die gemäß der 16. AMG-Novelle gesammelt werden, möglich sein.

Um die Zahlen der Abgabemengen in Relation zueinander zu setzen, ist es hilfreich die Konzentrationen der Dosierungen für verschiedene Wirkstoffe zu vergleichen. Z.B. liegt die Dosierung für eine Medikation beim Schwein für Tetracyclinhydrochlorid (Tetracyclin) bei 85 Milligramm Wirkstoff pro Kilogramm Körpergewicht und Tag¹³⁵, hingegen werden bei Enrofloxacin (Fluorchinolon) 1,7 mg/kg/d KGW¹³⁶ und Ceftiofur (Cephalosporin der 3. Generation) 3 mg/kg/d

¹³² Tierärzte dürfen Arzneimittel grundsätzlich nur abgeben oder anwenden wenn sie für das entsprechende Anwendungsgebiet und für die behandelte Tierart zugelassen sind. Im Falle des „Therapienotstandes“ ist die Umwidmungskaskade des § 56a (2) AMG zu beachten. Im Falle des Umwidmens von Arzneimitteln ist eine Dokumentation des Therapienotstandes durchzuführen und dieser ist entsprechend zu begründen.

¹³³ Tiere, die nicht für die Lebensmittelkette bestimmt sind, sind alle Tiere, die nicht geschlachtet und danach zu Lebensmitteln verarbeitet werden, wie z.B. Hunde, Katzen, Heimtiere aber auch Pferde, bei denen die Besitzer entscheiden und dies schriftlich im Equidenpass dokumentieren, dass sie nicht der Schlachtung zugeführt werden sollen. Ansonsten handelt es sich bei z.B. Rindern, Geflügel, Schafen etc. um lebensmittelliefernde Tiere.

¹³⁴ Nach der AHO Großtiere, vom 2.09.2014 gab es Korrekturen von Eingabefeldern. Hiernach wurden anstelle von 13 Tonnen nur 12 Tonnen Fluorchinolone im Jahr 2013 verkauft. Siehe: <http://www.animal-health-online.de/gross/2014/09/02/eingabefehler-bvl-korrigiert-daten-zur-antibiotikabgabe-nach-uten/28364/>.

¹³⁵ Die Daten entstammen der Datenbank des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information, Onlineabfrage vom 25.09.2014, 9:58 Uhr: Fachinformation in der Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (summary of product characteristics): Bezeichnung des Tierarzneimittels: Tetracyclin-HCL 25% AMV aniMedica, 250 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Rinder und Schweine.

¹³⁶ Die Daten entstammen der Datenbank des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information, Onlineabfrage vom 25.09.2014, 9:58 Uhr: Fachinformation in der Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (summary of product characteristics): Bezeichnung des Tierarzneimittels: Baytril 0,5%, Lösung für zum Eingeben für Schweine (Ferkel) Enrofloxacin.

KGW¹³⁷ verabreicht. Dieser Vergleich zeigt, dass nicht die Abgabemengen allein entscheidend in einer Bewertung des Antibiotikaverbrauches sind.

Neben der nationalen Erfassung und Auswertung der Daten werden diese durch das BVL in das Template des Europäischen Erfassungssystems für Antibiotikaabgabemengen (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC Project)) übertragen.¹³⁸

6.2. Vet Cab Studie¹³⁹

Die Studie „Vet Cab – Pilot“ (Veterinary Consumption of Antibiotics) wurde 2011 vom Bundesinstitut für Risikobewertung in Auftrag gegeben und von der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo) in Zusammenarbeit mit der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durchgeführt.

Die Vet Cab Studie beschäftigt sich neben der Erhebung der Gesamtmenge an verbrauchten Antibiotika zusätzlich mit der Erfassung des Einsatzes von Antibiotika bei den einzelnen Tierarten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wirkstoffe.

In der Studie „Vet Cab – Pilot“ wurde anhand einer repräsentativen Stichprobe in der deutschen Tierhaltung der Antibiotikaeinsatz bei Rindern, Schweinen und Broilern anhand von Anwendungs- und Abgabebelegen im gesamten Jahr 2011 erfasst.

Um zu ermitteln, an wie vielen Tagen ein Tier in einem Bestand im Durchschnitt pro Jahr mit einem Wirkstoff behandelt wurde, wird in der Studie „Vet Cab Pilot“ als Index die Therapiehäufigkeit nach Buettner-Peter¹⁴⁰ und van Rennings¹⁴¹ errechnet. Anhand dieser kann der Antibiotikaeinsatz nicht nur zwischen einzelnen Betrieben oder Regionen, sondern auch mit Hilfe einer standardisierten Therapiehäufigkeit, bezogen auf einen definierten Zeitraum (z. B. 100 (Tier-)Tage), zwischen einzelnen Tierarten in Vergleich gesetzt werden.

Die Erfassung der Anwendungen nach den einzelnen Tierarten wurde mit Hilfe von Einzelgaben (Anwendung eines Wirkstoffes an einem Tier und an einem Tag) und der Gesamtmenge der

¹³⁷ Die Daten entstammen der Datenbank des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information, Onlineabfrage vom 25.09.2014, 9:58 Uhr: Fachinformation in der Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (summary of product characteristics): Bezeichnung des Tierarzneimittels: Ceftiofur 50 mg/ml Injektionssuspension für Schweine und Rinder.

¹³⁸ EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013: Sales of Veterinary antimicrobial agents in 25 EU / EEA countries in 2011/ Third ESVAC report.

¹³⁹ VAN RENNINGS L., VON MÜNCHHAUSEN C., HONSCHA W., OTTILIE H., KÄSBOHRER A., KREIENBROCK L., 2013: Repräsentative Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika in der Nutztierhaltung – Kurzbericht über die Ergebnisse der Studie „VetCAB-Pilot“.

¹⁴⁰ BUETTNER-PETER U., 2013: Bekanntmachung des Berechnungsverfahrens zur Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes durch die zuständige Behörde. Bonn: Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz; 22. Februar 2013. (Bundesanzeiger).

¹⁴¹ VAN RENNINGS L., MERLE R., VON MÜNCHHAUSEN C., et al., 2013: Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier. Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift 126, Heft 7/8 (2013): 297-309. (http://vetline.de/download/bmtw/open_access/bmtw_2013_07_0297.pdf).

verbrauchten Wirkstoffe in kg erstellt. Die Therapiehäufigkeit bezieht sich immer auf Einzelwirkstoffe. So kann bspw. eine Therapiehäufigkeit von 4 bedeuten, dass ein Tier 4 Tage lang mit einem Wirkstoff, oder aber 2 Tage lang mit einem Kombinationspräparat aus zwei Wirkstoffen behandelt wurde.

Bei der Betrachtung der Gesamtmenge der eingesetzten Antibiotika ist stets zu beachten, dass die unterschiedlichen Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe hier nicht mit berücksichtigt werden. Eine Aussage über die tatsächliche Anzahl der Behandlungen anhand der Gesamtmenge ist somit nicht möglich.

Eine Anschlussstudie „Vet Cab – Sentinel“ wird aktuell mit dem Ziel durchgeführt, durch eine kontinuierliche Fortführung des Projektes den Antibiotikaverbrauch an landwirtschaftlichen Nutztieren in Deutschland zu beschreiben.

Langfristig soll anhand der gesammelten Daten zum einen der Einfluss des Antibiotikaeinsatzes auf die Resistenzentwicklung von Bakterien eingeschätzt werden. Zum anderen soll eine Basis geschaffen werden, auf der Empfehlungen für entsprechende Gegenmaßnahmen ausgesprochen werden können, um eine weitere Resistenzentwicklung zu verhindern.

Im Rahmen der Studie Vet Cab Pilot wurden für die einzelnen Tierarten folgende Ergebnisse festgestellt.

Masthähnchen

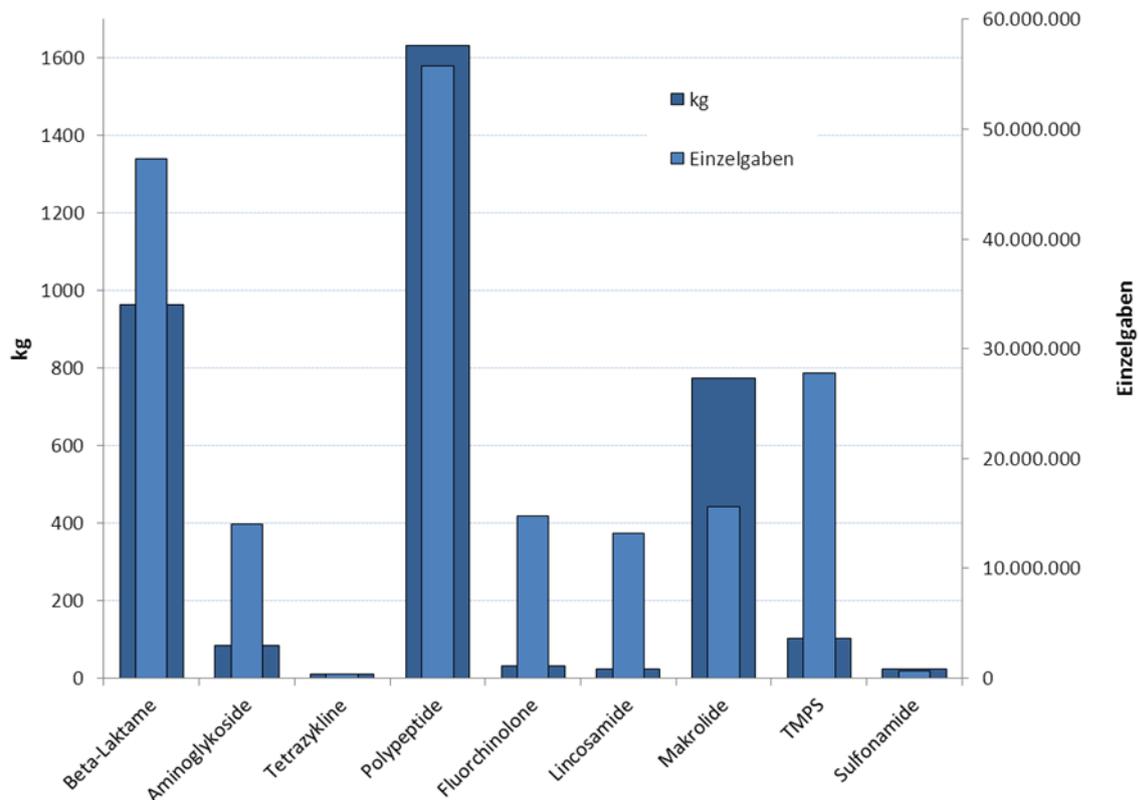


Abbildung 17: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen beim Broiler¹⁴²

Bezogen auf die Gesamtmenge wurden beim Masthähnchen am häufigsten Polypeptide, gefolgt von β – Laktamantibiotika und Makroliden, eingesetzt. Im Hinblick auf die Anzahl der Einzelgaben wurden ebenfalls am häufigsten Polypeptide verabreicht, gefolgt von β – Laktamantibiotika und potenzierten Sulfonamiden (Kombinationspräparate aus Sulfonamiden und Trimethoprim - TMPS). Fluorchinolone, Lincosamide, Aminoglykoside und Makrolide wurden, bezogen auf die Einzelgaben, etwa gleich häufig eingesetzt (siehe Abbildung 17).

¹⁴² Veterinary Consumption of Antibiotic, 2013. http://www.vetcab.de/fachinformation_vetcab_20130709.pdf

Schwein

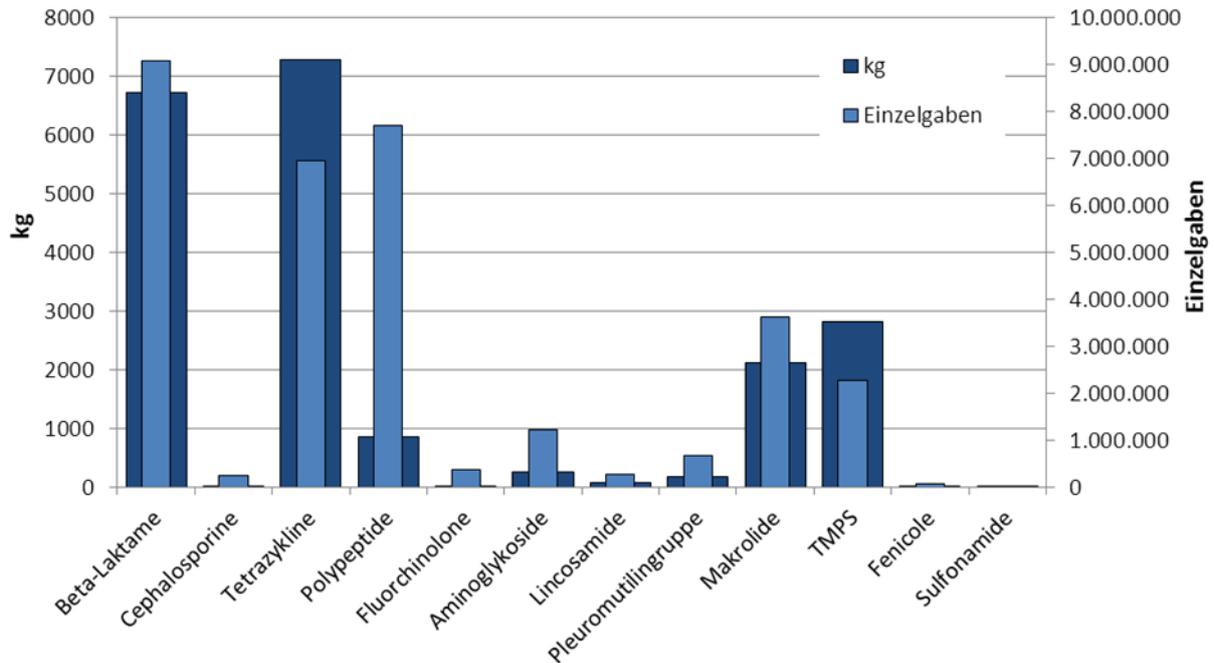


Abbildung 18: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen bei Schweinen aller Nutzungsrichtungen¹⁴³

In der Gesamtmenge wurden am häufigsten Tetracycline eingesetzt, danach β – Laktamantibiotika und potenzierte Sulfonamide.

Bei den Einzelgaben wurden β – Laktamantibiotika am häufigsten verabreicht gefolgt von Polypeptide, die jedoch, bezogen auf die Gesamtmenge des verabreichten Wirkstoffs, nur einen geringen Teil an der Gesamtmenge ausmachten. An dritter Stelle standen Tetracycline, gefolgt von Makroliden.

Phenicole, Lincosamide und Cephalosporine wurden kaum angewendet (siehe Abbildung 18).

¹⁴³ Veterinary Consumption of Antibiotic, 2013. http://www.vetcab.de/fachinformation_vetcab_20130709.pdf

Rind

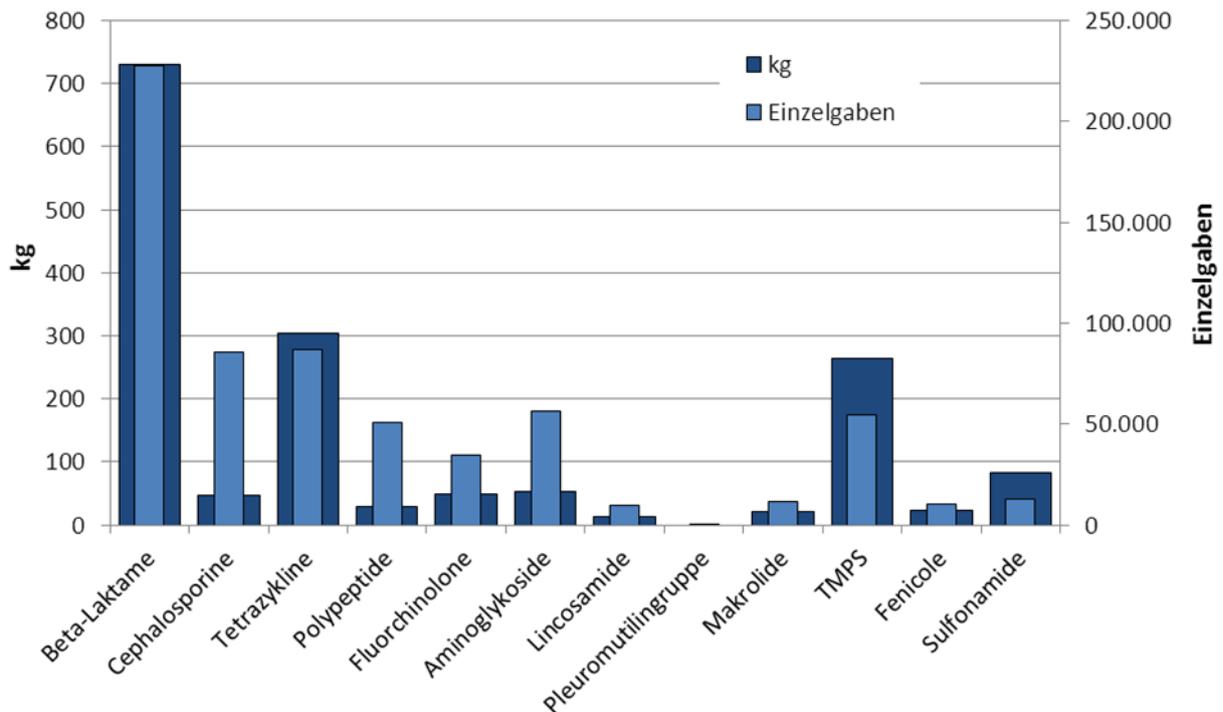


Abbildung 19: Verbrauchsmengen und Einzelgaben eingesetzter Wirkstoffgruppen bei Rindern aller Nutzungsrichtungen¹⁴⁴

In der Gesamtmenge wurden am häufigsten β – Laktamantibiotika eingesetzt. Danach folgten Tetracycline und potenzierte Sulfonamide.

Hinsichtlich der Einzelgaben wurden ebenfalls β – Laktamantibiotika am häufigsten, gefolgt von Tetracyclinen und Cephalosporinen, verabreicht. Fluorchinolone, Polypeptide und Aminoglycoside fielen mengenmäßig nur wenig ins Gewicht, hatten aber bei der Betrachtung der Einzelgaben einen erheblichen Anteil (siehe Abbildung 19).

Der Median beträgt für ein Mastschwein mit einer durchschnittlichen Mastdauer von 115 Tagen 4,2 Tage. Dies bedeutet, dass es während seiner gesamten Mast an 4,2 Tagen mit einem antibiotischen Wirkstoff behandelt wurde.

Der Median eines Masthähnchens mit einer mittleren Mastdauer von 39 Tagen beträgt 10,1 Tage.

Der Median für Milchkühe und Kälber lag, jeweils bezogen auf den Zeitraum eines Jahres, bei 3,5 bzw. 1,2 Tagen.

Daraus lassen sich für einen definierten Zeitraum von 100 (Tier-)Tagen Therapiehäufigkeiten für Masthähnchen von 25,8 Tagen, für Mastschweine von 3,7 Tagen, Milchkühe 1 Tag und Kälber 0,3 Tage errechnen.

¹⁴⁴ Veterinary Consumption of Antibiotic, 2013. http://www.vetcab.de/fachinformation_vetcab_20130709.pdf

6.3. Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung

Das Land Nordrhein-Westfalen führte im Jahr 2011 eine Erfassung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung in Nordrhein-Westfalen durch.¹⁴⁵ Es handelte sich um eine Vollerhebung sämtlicher Behandlungen von Masthähnchen für die Monate März bis Juni im Rahmen der erfolgten Schlachtieruntersuchungen¹⁴⁶.

Insgesamt wurden Daten von 984 Mastdurchgängen aus 184 verschiedenen Betrieben in NRW eruiert. Für die betriebsbezogenen Auswertungen der Daten wurden 152 Mastdurchgänge nicht berücksichtigt, da diese nicht eindeutig einem Betrieb zugeordnet werden konnten.

Bei 829 (84%) Mastdurchgängen fand mindestens ein Einsatz eines antibiotisch wirksamen Arzneimittels statt. Von insgesamt 17,9 Millionen Tieren erhielten 16,4 Millionen Tiere (91,6%) ein Antibiotikum. Das heißt, dass neun von zehn Masthähnchen im Laufe einer Mastperiode mit mindestens einem Antibiotikum behandelt wurden.

19 Betriebe (10%) konnten durchgehend auf eine Anwendung von antimikrobiellen Substanzen verzichten.

Bei den erfassten Mastdurchgängen, in denen eine antibiotische Behandlung erforderlich war, kamen teilweise mehrere Wirkstoffe zeitgleich zum Einsatz. Während eines Mastdurchganges wurden bis zu acht Wirkstoffe verwendet. Die Dauer der jeweiligen Behandlungen lag bei 40 Prozent mit 1-2 Tagen unter den Anwendungsempfehlungen der verabreichten Arzneimittel.

Die betriebsbezogene Auswertung der Daten zeigte eine signifikant geringere Behandlungsintensität (Dauer, Anzahl der Wirkstoffe) für kleine Betriebe (< 20 000 Tiere) mit einer Mastdauer von über 45 Tagen. Ein genereller Zusammenhang zwischen Behandlungsintensität und Betriebsgröße war auf Basis der Einzelbetriebsdaten jedoch nicht erkennbar.

6.4. Der Antibiotikaverbrauch in Deutschland im Vergleich zu anderen Staaten der EU

Durch das ESVAC-Projekt¹⁴⁷ (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) wurden 2011 im Rahmen der Studie „Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011“ der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA – European Medicines Agency) vergleichende Daten zum Antibiotikaverkauf in der Veterinärmedizin in Europa veröffentlicht.¹⁴⁸

¹⁴⁵ LANUV, Abteilung 8 Verbraucherschutz, Tiergesundheit, Agrarmarkt, 2012: Überarbeiteter Abschlussbericht Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung Recklinghausen, den 03.04.2012.

¹⁴⁶ gem. Kap. X Teil A der Verordnung (EG) Nr. 854/2004.

¹⁴⁷ EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013: Sales of Veterinary antimicrobial agents in 25 EU / EEA countries in 2011 / Third ESVAC report.

¹⁴⁸ Neben der nationalen Erfassung und Auswertung der Abgabemengen von Antibiotika durch DIMDI, werden diese durch das BVL in das Template des Europäischen Erfassungssystems für Antibiotikaabgabemengen (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC Project)) übertragen.

In dieser Studie verglich die EU den Verkauf von Veterinärantibiotika in 25 Mitgliedstaaten. Die Länder erhoben die Daten anhand von Verkaufszahlen oder Verschreibungen der einzelnen Medikamente.

Um einen Vergleich zwischen den einzelnen Ländern zu erstellen wurden anhand einer Korrekturereinheit (Population Correction Unit – PCU) die verkauften Wirksubstanzen in Tonnen in Korrelation zum geschätzten Gesamtgewicht der Nutz- und Schlachttiere eines Landes gesetzt. Als 1 PCU ist 1 kg der verschiedenen Nutztierarten und Schlachttiere anzusehen. Das Gesamtgewicht bezieht sich sowohl auf lebende als auch auf geschlachtete Tiere.

In der vergleichenden Darstellung des Verbrauches von antimikrobiellen Substanzen in der Tiermedizin in Europa (absteigende Reihenfolge; siehe Abbildung 20), gemessen in mg/PCU, positioniert sich Deutschland an 4. Stelle.

Country	Tetracycline	Amphenicols	Penicillins	1-2 gen. Cephalosporins	3-4 gen. Cephalosporins	Sulfonamides	Trimethoprim	Macrolides	Lincosamides	Fluoroquinolones	Other Quinolones	Aminoglycosides	Polymyxins	Pleuromutilins	Others*	Total mg / PCU
Cyprus	32.0	0.2	14.0	0.001	0.04	22.4	4.4	6.5	10.7	0.1	0.4	0.2	2.0	4.7	2.5	407.6
Italy	35.7	0.9	21.7	0.1	0.1	12.2	1.5	7.8	3.4	0.6	2.5	0.7	8.2	2.2	2.4	369.7
Spain	35.9	0.5	21.2	0.03	0.1	2.5	0.4	7.6	7.5	3.4	0.01	3.8	10.5	4.4	2.1	249.4
Germany	33.4	0.3	32.8	0.02	0.2	10.2	1.6	9.5	0.9	0.4	0.1	1.9	7.0	0.9	0.7	211.5
Hungary	49.6	1.2	21.5	0.3	0.1	3.2	0.7	3.3	2.0	3.5	0.1	0.3	4.6	7.5	2.0	192.4
Belgium	24.3	0.5	29.3	0.05	0.3	23.8	4.8	5.4	1.9	0.5	0.9	0.5	3.1	0.9	3.9	175.2
Portugal	36.5	0.9	15.4	0.1	0.2	3.8	0.8	14.0	0.6	5.2	0.3	1.7	4.9	12.9	2.7	161.2
Poland	38.1	0.8	24.0	0.2	0.1	11.4	0.7	5.4	0.9	6.0	0.1	1.9	3.5	1.2	5.8	119.9
France	44.0	0.5	9.5	0.2	0.3	18.6	2.8	7.7	0.6	0.5	0.7	3.1	6.7	0.8	4.1	117.2
Netherlands	47.2	0.7	20.0	0.03	0.2	14.3	2.6	8.9	0.3	0.4	1.0	1.5	1.4	0.3	1.2	113.9
Bulgaria	57.9	1.1	8.4	0.03	0.05	2.4	0.2	10.6	1.1	4.8	0.4	0.5	3.0	3.8	5.6	104.3
Czech Republic	46.1	0.5	19.4	0.3	0.3	16.8	1.1	4.0	0.4	1.8	0.3	0.3	0.7	4.6	4.3	82.8
Estonia	14.8	0.2	44.3	0.7	0.8	7.7	1.8	4.0	1.6	3.3	0.1	1.1	6.1	5.1	8.6	66.0
Austria	59.6	0.6	10.4	0.1	0.6	10.5	1.4	9.1	0.6	1.1	0.6	0.6	1.8	0.8	2.8	54.5
UK	33.2	0.8	22.5	0.2	0.3	17.0	3.4	10.7	1.6	0.6	0.8	0.8	0.3	3.6	5.2	51.2
Ireland	34.7	1.6	23.9	0.8	0.1	21.3	1.9	5.2	0.4	0.8	0.1	1.7	0.2	0.04	7.3	49.4
Slovakia	19.2	0.8	42.4	0.9	1.5	3.0	0.6	1.5	0.3	6.8	0.8	0.3	2.8	12.0	7.0	43.9
Slovenia	14.7	4.1	38.9	0.4	0.2	7.0	1.9	5.7	4.7	13.8	0.2	1.4	0.3	0.8	6.0	43.2
Denmark	29.1	0.9	33.5	0.1	0.1	7.7	1.3	10.4	2.3	0.0	0.3	0.6	0.4	8.6	4.7	42.6
Lithuania	19.1	1.0	33.4	2.5	0.1	6.6	1.5	11.1	1.9	0.9	0.5	3.4	3.4	2.3	12.2	41.5
Latvia	38.2	0.04	26.0	0.2	0.7	4.6	1.2	4.5	1.9	3.7	0.02	1.5	2.8	5.3	9.3	35.0
Finland	14.9	1.0	53.4	0.3	0.1	19.6	3.9	4.3	0.8	0.7	0.2	0.2	0.7	0.6	0.2	23.8
Sweden	9.1	0.4	60.9	0.1	0.1	16.7	3.0	4.0	0.1	0.8	0.01	0.6	0.7	1.2	2.5	13.6
Iceland	5.6	5.6	44.8	0.2	0.2	3.0	0.6	4.0	0.7	0.1	5.3	11.8	0.7	0.1	27.9	6.3
Norway	3.6	5.6	46.2	0.02	0.02	23.3	4.3	0.02	0.7	0.3	3.4	0.7	0.7	1.8	10.8	3.7

Abbildung 20: Vergleichende Darstellung für den Verkauf von antimikrobiellen Substanzen in der Tiermedizin für Tiere, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, anhand unterschiedlicher Wirkstoffklassen, gemessen in mg/PCU, von 25 Mitgliedsstaaten der EU im Jahr 2011¹⁴⁹

¹⁴⁹ EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2013: Sales of Veterinary antimicrobial agents in 25 EU / EEA countries in 2011 / Third ESVAC report.

Die Studie ergab, dass in den 25 teilnehmenden Ländern, gemessen in mg/PCU, 36% der verkauften antimikrobiellen Substanzen für Arzneimittelvormischungen, 56% zur oralen Behandlung (48% orales Pulver + 8% orale Lösung), 7% in Form von Injektionslösungen und 1% in Form von intramammären Präparaten verkauft wurden. Die Verteilung der unterschiedlichen Applikationsformen der einzelnen Wirkstoffklassen variierte erheblich zwischen den verschiedenen Ländern.

Die meist verkauften Wirkstoffklassen waren Tetracycline (37%), Penicilline (23%), Sulfonamide (11%) und Polymyxine (7%). Für die von der Weltgesundheitsorganisation als Antibiotika mit höchster Priorität für die Humanmedizin gelisteten Klassen ergaben sich für lebensmittelliefernde Tiere folgende Verkaufszahlen: Cephalosporine der 3. und 4. Generation (0,2%), Fluorchinolone (1,6%) und Makrolide (8%).

7. Resistenzdaten und -trends von antibiotikaresistenten Bakterien in der Veterinärmedizin

7.1. Resistenzvorkommen bei lebensmittelliefernden Tieren

Zum Resistenzvorkommen ging das Bundesamt für Risikobewertung 2013 von vielfältigen Eintragsquellen aus, die besonders bei den lebensmittelliefernden Tieren im Masttierbereich zu finden waren.

Die European Food Safety Authority (EFSA) und das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zeigten in Untersuchungen an tierischen Isolaten von *Salmonella* spp. häufig antimikrobielle Resistenzen, vornehmlich bei Masthühnern, Puten und Schweinen. Dabei wurden insbesondere Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin bei Masthühnern und Puten festgestellt. Ebenfalls wurden durch die EFSA und die ECDC antibiotikaresistente Stämme bei Isolaten von *Campylobacter* bei Masthühnern und Isolaten von *E. coli* in Masthühnern und Schweinen gefunden.¹⁵⁰ Eine EU-weite Studie zu MRSA (Methicillin-resistentes *Staphylococcus aureus*) zeigte, dass dieses multiresistente Bakterium vorzugsweise in Zuchtschweinen vorkommt. So wurden in jedem vierten Schweinezuchtbetrieb MRSA-Stämme nachgewiesen.¹⁵¹ MRSA wird als große Bedrohung für die öffentliche Gesundheit angesehen und als wichtigste Ursache für nosokomiale Infektionen beim Menschen. Der MRSA-Stamm ST398 gilt als berufliches Gesundheitsrisiko besonders für Landwirte, Tierärzte und deren Angehörige. Dieser Stamm ist bei bestimmten Haustierarten festgestellt worden und kann durch direkten oder indirekten Kontakt aufgenommen werden. In einem durch das EFSA-Gremium für biologische Gefahren (BIOHAZ-Gremium) erstellten Gutachten wurde jedoch die Schlussfolgerung gezogen, dass der MRSA-ST398-Stamm weniger häufig beim Menschen gefunden wird als andere von Menschen getragene MRSA-Stämme.¹⁵²

Durch die Entwicklung von Multiresistenzen kann es zu Therapienotständen kommen. Bakterien, die Träger derartiger Multiresistenzen sind, können ihre Resistenzgene über Tiere und Lebensmittel auf den Menschen übertragen. Daher wird von der EFSA ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika bei Mensch und Tier gefordert. In einer Pressemitteilung von 2013 beschreibt die EFSA eine positive Tendenz, bezogen auf den Rückgang von Salmonellen-Infektionen beim

¹⁵⁰ European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2013: Gemeinsamer Bericht von EFSA und ECDC: Resistente Bakterien bleiben ein bedeutendes Problem, das über Tiere und Lebensmittel auch den Menschen betreffen kann; Pressemitteilung 2013; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/130516.htm>.

¹⁵¹ European Food Safety Authority (EFSA), 2009: EFSA veröffentlicht Ergebnisse der ersten Studie zu MRSA bei Schweinen in der EU; Pressemitteilung 2009; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/zoonoses091124.htm>.

¹⁵² European Food Safety Authority (EFSA), 2009: EFSA veröffentlicht Ergebnisse der ersten Studie zu MRSA bei Schweinen in der EU; Pressemitteilung 2009; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/zoonoses091124.htm>.

Menschen und Geflügel, allerdings einen Anstieg bei Campylobacter- und VTEC¹⁵³-Infektionen.¹⁵⁴ Damit unterstreicht die EFSA wiederum die Notwendigkeit der Überwachung und Bekämpfung der Antibiotika-Resistenz von Zoonose-Erregern.¹⁵⁵

In Anhang I werden für die einzelnen lebensmittelliefernden Tiere die wichtigsten Infektionserreger näher betrachtet.

7.2. Resistenzvorkommen bei nicht lebensmittelliefernden Tieren

Zum Resistenzvorkommen bei nicht lebensmittelliefernden Tieren hat der Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) Untersuchungen zwischen 2004 bis 2011 durchgeführt. Die Germ-Vet-Studie beschreibt, dass von 2004 bis 2006 insgesamt 228 *E. coli* - Isolate gefunden wurden, von denen zwei Isolate beim Hund zu den ESBL-Bildnern¹⁵⁶ gehörten. Im Zeitraum von 2006 bis 2007 ergaben sich für **Hund und Katze** 167 Isolate, von denen 12 Isolate ESBL-bildende *E. coli* waren. Bei der Betrachtung von Infektionen des Respirationstraktes, der Haut, des Ohres und des Maules bei Hund und Katze ergab sich für die Erreger *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus (pseudo) intermedius* ein hohes zoonotisches Potenzial. Vor allem die MRSA-bildenden Stämme waren dabei von entscheidender Bedeutung. Insgesamt ergaben sich für den Erreger *Staphylococcus (pseudo) intermedius* aus Studien von 2008 bis 2010 die höchsten Resistenzen für die Wirkstoffe Ampicillin (bis 83%), Erythromycin (bis 61%) und Penicillin G (bis 87%). Zusätzlich zeigten die Daten einen deutlichen Trend zum Anstieg der Resistenzrate für Cephalothin, Enrofloxacin, Erythromycin, Gentamicin und Oxacillin. Mehrfachresistenzen wurden für die Oxacillin- bzw. Methicillin-resistenten *Staphylococcus (pseudo) intermedius*-Isolate beschrieben, darüber hinaus außerdem für Chloramphenicol, Enrofloxacin, Erythromycin, Gentamicin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Tetracyclin. Ein deutlicher Anstieg wurde bei der Erstellung der MHK₉₀-Werte¹⁵⁷ für Cephalosporine der neueren Generation und für Enrofloxacin beobachtet. Damit muss von einer eingeschränkten Wirksamkeit für diese Wirkstoffe gegenüber *Staphylococcus (pseudo) intermedius* ausgegangen werden. Die Resistenzlage für den Infektionserreger *Staphylococcus aureus* verhielt sich annähernd ähnlich zur Resistenzlage von *Staphylococcus (pseudo) intermedius*.

¹⁵³ Verotoxinbildende *Escherichia Coli*.

¹⁵⁴ European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2013: Gemeinsamer Bericht von EFSA und ECDC: Resistente Bakterien bleiben ein bedeutendes Problem, das über Tiere und Lebensmittel auch den Menschen betreffen kann; Pressemitteilung 2013; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/130516.htm>.

¹⁵⁵ European Food Safety Authority (EFSA), 2009: EFSA veröffentlicht Ergebnisse der ersten Studie zu MRSA bei Schweinen in der EU; Pressemitteilung 2009; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/zoonoses091124.htm>.

¹⁵⁶ Extended-Spectrum-Beta-Laktamase.

¹⁵⁷ MHK₉₀ = Minimale Hemm-Konzentration, bei der 90% aller Erreger abgetötet werden.

Gegenüber *Pasteurella multocida*-Isolaten waren die gängigen antimikrobiellen Wirkstoffe wirksam. Nur für Makrolide ergaben sich erhöhte MHK-Werte. Bei *Bordetella bronchiseptica*-Infektionen zeigten sich erhöhte MHK₉₀-Werte für eine Vielzahl von β -Laktamantibiotika. Daher muss mit einer verminderten Wirksamkeit bei der Behandlung von Bordetellen-Infektionen gerechnet werden. Die Resistenzlage gegenüber *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten lag bei bis zu 14% (Hund) für Gentamicin und bei bis zu 20% für Enrofloxacin. Nach der GERM-AP-Studie 2012 ergaben sich dadurch deutlich eingeschränkte Therapiemöglichkeiten. Ähnlich verhielt sich die Resistenzsituation für *Pseudomonas* spp., die Infektionen des Urogenitaltraktes verursachen. Damit ergaben sich hier ebenfalls nur bedingte Behandlungsoptionen.

Ein weiterer Infektionserreger des Urogenitaltraktes bei Hund und Katze ist *Escherichia coli*. Für die gefundenen und getesteten *E.-coli*-Isolate wurden in der GERM-Vet-Studie 2009 und 2010 gegenüber Ampicillin (29%), potenzierte Sulfonamide (25%), Cephalothin (24%) und Tetracyclin (20%) Resistenzen gefunden. Zusätzlich wurde bei Hunde-Isolaten eine Resistenzrate von 15,6% gegenüber Enrofloxacin festgestellt. *Escherichia coli* gilt als Verursacher von Infektionen des Intestinaltraktes. Aus den untersuchten Isolaten der GERM-Vet-Studie 2009 und 2010 wurden Resistenzen gegenüber Ampicillin (Hund 100%, Katze 30%), Tetracyclin (13,5%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (11,5%) und Cephalothin (8%) gefunden. Weitere Resistenzen unter 10% zeigten sich für Amoxicillin/Clavulansäure, Chloramphenicol und Gentamicin.

Bei nicht lebensmittelliefernden **Pferden**¹⁵⁸ wurden hohe Resistenzraten gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (bis 97%), Chloramphenicol (bis 100%) und Tetracyclin (72%) für den Infektionserreger *Pseudomonas* spp. des Urogenital- und des Respirationstraktes festgestellt. Ein weiterer wichtiger Infektionserreger mit hohem zoonotischen Potenzial für den Menschen ist *Staphylococcus aureus*. In der GERM-Vet-Studie von 2011 wurde ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten für Penicilline, Gentamicin und Tetracyclin sowie erhöhte MHK₉₀-Werte für die Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Enrofloxacin dargestellt.

Als weitere Infektionserreger des Urogenitaltraktes waren Klebsiellen gegenüber den meisten Antibiotika empfindlich.¹⁵⁹

¹⁵⁸ Pferde können in Deutschland, je nach Entscheidung des Besitzers, im Equidenpass sowohl als Schlacht tier als auch als nicht lebensmittellieferndes Tier eingestuft werden. Die Einstufung als nichtlebensmittellieferndes Pferd ist unwiderruflich. Ist ein Pferd als nicht lebensmittellieferndes Tier bestimmt, muss der Medikamenteneinsatz für dieses Tier nicht dokumentiert werden und ist demnach auch nicht nachzuhalten. Diese Pferde dürfen der Lebensmittelkette nicht mehr zugeführt werden (s. Art. 20 der VO (EG) Nr. 504/2008).

¹⁵⁹ HEIDEMANN K., KASPAR H., LÜBKE-BECKER A., MANKERTZ J., RÖMER A., STEINACKER U., WALLMANN J. und WIELER L. H., 2012: Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere; BVL; GERM-AP 2012, Antibiotika-Resistenz und – Verbrauch.

7.3. Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette

Die Verbreitung resistenter Bakterien ist über unterschiedliche Wege möglich. Gelangen z.B. antibiotikaresistente Zoonose-Erreger über Lebensmittel tierischen Ursprungs in die Lebensmittelkette, so können diese auf den Menschen übertragen werden. Werden tierische Lebensmittel vor dem Verzehr durcherhitzt, ist eine Übertragung resistenter Bakterien nicht mehr möglich, da diese durch die Erhitzung abgetötet werden.

Die EFSA und die ECDC beschrieben in ihrem EU-Kurzbericht von 2012 zur Antibiotikaresistenz bei Zoonose- und Indikator-Bakterien die Erreger *Salmonella* und *Campylobacter* als die häufigsten lebensmittelbedingten Infektionserreger, bei denen gleichzeitig erhebliche Resistenzen für antimikrobielle Stoffe vorlagen. Allerdings wurde in dem EU-Kurzbericht die Bedeutung der kombinierten Resistenz bzw. Co-Resistenz (Multiresistenz) als gering eingestuft, so dass für die Mehrzahl der Zoonose-Erreger eine Therapie-Möglichkeit gegeben war.¹⁶⁰

Das BfR geht generell von einem Eintrag von Erregern in die Lebensmittelkette über verschiedene Tierarten durch die Primärproduktion aus. Dies stellt eine mögliche Infektionsquelle für den Menschen dar.

Nach einem Bericht des Instituts liegen keine Hinweise für eine Übertragung resistenter laM-RSA (livestock associated MRSA) auf den Menschen über kontaminiertes Fleisch von Schweinen, Pferden, Rindern oder Geflügel vor.¹⁶¹

VTEC¹⁶²-Bakterien finden sich am häufigsten bei Rindern und deren Fleischerzeugnissen. Damit können diese Fleischerzeugnisse eine Infektionsquelle für den Menschen darstellen. STEC-Bakterien¹⁶³ wurden 2011 vor allem in gekeimten Samen gefunden und waren für eine Vielzahl von Erkrankungen im Jahr 2011 verantwortlich.¹⁶⁴

Die EFSA empfiehlt eine Überwachung von MRSA bei Schweinen und anderen Tierarten, welche der Lebensmittelgewinnung dienen. Zusätzlich regt die EFSA weitere Forschung und Entwicklungen von Eindämmungsmaßnahmen an.¹⁶⁵

EFSA, ECDC, EMA (Europäische Arzneimittel Agentur) und der wissenschaftliche Ausschuss sehen Antibiotika-Resistenzen auf dem Vormarsch.

¹⁶⁰ European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2012: Antibiotikaresistenzen weiterhin häufig für Bakterien aus Menschen, Tieren und Lebensmitteln nachgewiesen – Bericht von EFSA und ECDC; Pressemitteilung 2014; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/140325.htm>.

¹⁶¹ Bundesinstitut für Risikobewertung, 2014: http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_methicillin_resistenten_staphylococcus_aureus_mrsa_-_11172.html#topic_188343.

¹⁶² Verotoxinbildende *Escherichia coli*

¹⁶³ Shiga – Toxin bildende *E. coli*.

¹⁶⁴ EFSA Pressemitteilung, Mai 2013: <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/130516.htm>.

¹⁶⁵ EFSA, März 2009: Journal, Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods.

Zur Resistenzüberwachung und -einstufung wird vom BfR ein jährliches Resistenzmonitoring vorgenommen. Bei dem Monitoring für kommensale *E. coli* der Jahre 2009 bis 2012 wurden dabei häufige Resistenzen bei landwirtschaftlichen Nutztieren gefunden. Die Resistenzraten der einzelnen Nutzungsarten waren bei Masttieren (Masthähnchen, Mastputen, Mastschweine, Mastkälber) signifikant höher als bei Legehennen und Milchrindern. Ein ähnliches Bild zeigte sich analog bei der Resistenzrate der kommensalen *E.-coli*-Isolate in Lebensmitteln. Dabei wies Rindfleisch deutlich geringere Resistenzraten auf als Hähnchenfleisch, Putenfleisch, Schweinefleisch und Kalbfleisch. Für Käse, Fleisch von Wildschweinen und Wildwiederkäuern wurden darüber hinaus entsprechend deutlich weniger Resistenzen gefunden.¹⁶⁶

Im Anhang II werden anhand wichtiger Erreger weitere Details zu Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette aufgeführt.

¹⁶⁶ KÄSBOHRER, A., SCHROETER A., TENHAGEN B. – A., STINGL K., WEISER A., HELMUTH R., GUERRA-ROMÁN und APPEL B., 2013: Monitoring von Resistenzen bei kommensalen Keimen und Zoonoseerregern – ein Überblick; Bundesinstitut für Risikobewertung, Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz, Abteilung Biologische Sicherheit, Berlin; Käsbohrer A., 2013: Symposium Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette.

8. Auswirkungen von Antibiotika auf die Umwelt

8.1. Boden

8.1.1. Eintrag in Böden

Ein Eintrag von Tierarzneimittelwirkstoffen in die Umwelt erfolgt überwiegend durch die Ausscheidung mit Kot und Urin der behandelten Tiere und der Düngung landwirtschaftlich genutzter Flächen mit Gülle und Stallmist.

In einer Untersuchung des LANUV von 2008¹⁶⁷ zur Ermittlung der Gehalte der als umweltrelevant¹⁶⁸ bewerteten Tierarzneimittel Tetracycline, Sulfonamide und Fluorchinolone in mit Gülle gedüngten Böden und oberflächennahem Grundwasser aus dem Einzugsbereich der Böden konnte nachgewiesen werden, dass durch den Einsatz von Gülle Tetracycline in Böden eingetragen werden. Obwohl die Tetracycline im Grundwasser nicht nachweisbar waren, kann mittel- bis langfristig ein Eintrag ins Grundwasser nicht ausgeschlossen werden, da an einigen Standorten neben den Gehalten in den Oberböden auch Gehalte in tieferen Bodenschichten ermittelt werden konnten. In einer Untersuchung des Umweltbundesamtes 2012¹⁶⁹ konnten Antibiotika in einigen Grundwasserproben aus dem Einzugsbereich von mit Gülle behandelten Flächen nachgewiesen werden. In dem überwiegenden Teil der Grundwasserproben waren Antibiotika nicht nachweisbar. Die Ergebnisse der Untersuchungen der mit Gülle behandelten Böden in NRW sowie Untersuchungen eines regelmäßig mit Gülle gedüngten Bodens einer Boden-Dauerbeobachtungsfläche¹⁷⁰ in Niedersachsen bestätigen, dass Tetracycline durch das wiederholte Ausbringen von Gülle in Böden akkumulieren.

Eine Untersuchung des LANUV NRW von 2009¹⁷¹ zeigt, dass Wirtschaftsdünger häufig Antibiotikarückstände aufweisen.

Dabei wurden in Gärresten häufiger und tendenziell höhere Antibiotikagehalte nachgewiesen als in Gülle. In einigen weiteren Studien^{172,173,174,175} wurden Tierarzneimittel in Gülle nachgewiesen.

¹⁶⁷ Hembrock-Heger A., Nießner M., Reupert R., 2011: Tierarzneimittel in landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in Nordrhein-Westfalen. Bodenschutz, 4, S. 109-113.

¹⁶⁸ Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, 2007: Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt. Literaturstudie. Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) <http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/achberichte/fabe2/fabe2.pdf>.

¹⁶⁹ HANNAPPEL S., GROENEWEG J., ZUEHLKE S., 2012: Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte. UBA - Texte 27/2014 http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/publikationen/texte_27_2014_antibiotika_und_antiparasitika_im_grundwasser_unter_standorten_mit_hoher_viehbesatzdichte_final.pdf.

¹⁷⁰ Hoepfer H.:

http://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/download/15_Langzeituntersuchungen_in_Niedersachsen_Hoepfer.pdf

¹⁷¹ Ratsak C., Guhl B., Zühlke S., Delschen T., 2013: Veterinärantibiotikarückstände in Gülle und Gärresten aus Nordrhein-Westfalen. Environmental Sciences Europe 2013, 25:7 doi:10.1186/2190-4715-25-7.

8.1.2. Verhalten und Wirkungen in Böden

Für die Bewertung der Umweltrelevanz der als Tierarzneimittel eingesetzten Wirkstoffe liegen insgesamt nur wenige Daten vor. Eine umfassende Aussage zur Umweltwirkung der Tierarzneimittel ist daher auf der Basis der vorliegenden Informationen nur eingeschränkt möglich. Der überwiegende Teil der Untersuchungen wurde mit Organismen aus dem Wasserbereich durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse aus ökotoxikologischen Tests zeigen, dass die nachgewiesenen Effektkonzentrationen häufig sehr hoch sind und oberhalb der in verschiedenen Umweltmedien ermittelten Konzentrationen liegen. Aufgrund der Akkumulation von Wirkstoffen durch wiederholtes Ausbringen von Gülle sind negative Wirkungen nicht auszuschließen.

Aufgrund der großen Unterschiede in der Struktur der Wirkstoffe und den daraus resultierenden unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften ist eine generelle Aussage zum Abbauverhalten in Böden nicht möglich. So werden beispielsweise Tetracycline, die zu den in der Tiermedizin am häufigsten eingesetzten Antibiotika gehören, als persistent, d.h. schwer bzw. gar nicht abbaubar eingestuft. Tetracycline werden stark an die Festsubstanz in Böden (Tonminerale, organische Substanz) sorbiert, so dass sie trotz ihrer guten Wasserlöslichkeit als immobil in Böden angesehen werden. Sulfonamide dagegen werden an die organische Substanz in Böden vergleichsweise schwach gebunden und leicht wieder desorbiert. Es liegen nur wenige Angaben zur Persistenz von Sulfonamiden in Böden und Wirtschaftsdüngern vor und diese sind teilweise widersprüchlich. Auch die antibiotisch wirksamen Aminoglycoside werden als nicht leicht abbaubar eingestuft. Sie weisen eine hohe Wasserlöslichkeit und eine starke Sorption an Tonminerale im Boden auf und werden als eher immobil in Böden angesehen.

Der Eintrag von Antibiotika und resistenten Bakterien sowie deren Resistenzgene über die Gülle in Böden kann einen Beitrag für das Entstehen resistenter Keime in Böden leisten. In verschiedenen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Applikation von Gülle antibiotikabehandelter Tiere die Konzentration und Diversität von Resistenzgenen in Böden erhöht. Infolge der vielfältigen Interaktionen der Mikroorganismen von Menschen, Tieren und Umwelthabitaten sind diese Vorgänge noch unzureichend aufgeklärt. Gesundheitsrisiken können aber nicht völlig ausgeschlossen werden.

¹⁷² Winckler C., Engels H., Hund-Rinke K., Luckow T., Simon M., Steffens G (2004): Verhalten von Tetrazyklinen und anderen Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Forschungsbericht 29733911. Umweltbundesamt (Hrsg) Band 44/00, Berlin.

¹⁷³ Höper H., Kues J., Nau H., Hamscher G., (2002): Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden. Bodenschutz 4/02, 141-148.

¹⁷⁴ Sattelberger, R., Gans, O., Martinez, E.(2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Berichte BE-272, Umweltbundesamt GmbH, Wien, Umweltbundesamt Österreich. ISBN 3-85457-775-3.

¹⁷⁵ Harms, K., Meyer, K. (2006): Antibiotikarückstände in Gülle. In: Schweinegülle- Quelle für potentiell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze)? 5. Kulturlandschaftstag am 04. Mai 2006, Tagungsband. Schriftenreihe der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft.

Die Wirkungen von Antibiotika auf Bodenbakterien scheinen substanzabhängig zu sein: durch die Anwendung von Streptomycin konnte keine Wirkung auf die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften in Böden innerhalb einer Versuchsdauer von drei Jahren festgestellt werden.¹⁷⁶ Bei der Anwendung von Oxytetracyclin wurden dagegen dosisabhängige Effekte auf die Bakteriengemeinschaft festgestellt¹⁷⁷; auch durch Tylosin wurde die Struktur der bakteriellen Gemeinschaft im Bodenmikrokosmos anhaltend verändert.¹⁷⁸ Nach Applikation von Sulfonamid-, Tetrazyclin- und Makrolid-haltiger Gülle konnte nachgewiesen werden, dass sich die Antibiotika-Toleranz der Bodenbakterien deutlich erhöhte. Darüber hinaus wurden auch divergente Befunde zur Beeinflussung der Bodenatmung und Aktivität von Bodenenzymen festgestellt, sowie auch ein deutlicher Einfluss von Tetrazyclinen auf die bakterielle Aktivität (Wirkung auf das Eisen(III)Reduktionssystem).

In einem am Julius-Kühn-Institut Braunschweig bearbeiteten Teilprojekt des Verbundvorhabens DFG FOR 566 wurde nachgewiesen, dass die Düngung mit Antibiotika-belasteter Gülle die Häufigkeit des Auftretens bakterieller Antibiotikaresistenzgene im Boden und ihre Transferabilität erhöht.^{179,180} Die Informationen sind auf mobilen Elementen im Erbgut gespeichert, die die Bakterien leicht von Gülle-Bakterien auf Boden-Bakterien übertragen können. Bei diesen mobilen Elementen handelt es sich um spezielle Plasmide, die eine wichtige Rolle im horizontalen Gentransfer zwischen Gülle- und Bodenbakterien spielen. Unter Mikrokosmos-Bedingungen im Labor führte die wiederholte Anwendung von Gülle zu einer Akkumulation von Resistenzgenen und Antibiotika. Unter Feldbedingungen konnte das jedoch weder für den Boden noch für die Rhizosphäre nachgewiesen werden. Der Effekt der Gülle konnte bis 28 Tage nach Applikation nachgewiesen werden. Proben, die nach 71 und 140 Tagen entnommen wurden, waren vergleichbar mit nicht behandeltem Boden.

Untersuchungen an der TU München¹⁸¹ haben gezeigt, dass der Anteil der Resistenzgene, der nach Düngung mit chlortetracyclin- und resistenzgenhaltiger Gülle in Böden nachgewiesen werden konnte, erheblich geringer war als die in Gülle gefundenen Gehalte. In Ackerböden gab es 3 Wochen nach der Begüllung keine positiven Befunde oberhalb der Nachweisgrenze. Im Grün-

¹⁷⁶ Walsh, F., Smith, P.D., Owens, S.M., Duffy, B., Frey, J.E. (2014): Restricted streptomycin use in apple orchards did not adversely alter the soil bacteria communities. *Front Microbiol.* doi: 10.3389/fmicb.2013.00383

¹⁷⁷ Schmitt, H., Martinali, B., Stoob, K., Hamscher, G., Beelen, P., Smit, E., Leeuwen, K., Seine, W. (2006a): Antibiotika als Umweltkontaminanten – Effekte auf Bodenbakterien. *UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox.* 18, 110-118

¹⁷⁸ Westergaard, K., Müller, A.K., Christensen, S., Bloem, J., Sørensen, S.J. (2001): Effects of Tylosin as a disturbance on soil microbial community. *Soil Biol. Biochem.* 33, 2061-2071

¹⁷⁹ Binh, C.T., Heuer, H., Kaupenjohann, M., Smalla, K. (2008): Piggery manure used for soil fertilization is a reservoir for transferable antibiotic resistance plasmids. *FEMS Microbiol Ecol.* 66, 25-37

¹⁸⁰ Smalla, K. (2014): Effects of veterinary medicines in manure on the abundance and transfer of bacterial antibiotic resistance genes in soil: importance of the rhizosphere and of repeated manure applications. <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/5446273>

¹⁸¹ Burghard, C, und Bauer, J. (2006): Antibiotikaresistente Bakterien und Resistenzgene in Gülle. In: Schweinegülle-Quelle für unerwünschte Stoffe? 5. Kulturlandschaftstag. Tagungsband der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft

land dagegen waren Resistenzgene noch nach 7 Wochen nachweisbar, jedoch in geringen Konzentrationen. Nach 12 Wochen waren im Grünland die untersuchten Gene nicht mehr nachweisbar. Daraus wurde geschlossen, dass die Gülle-Bakterien zwar überlebten, jedoch in Abwesenheit eines Selektionsdrucks ihre Resistenzgene verloren haben. Das heißt, dass die Gülle-Bakterien in Konkurrenz mit der autochthonen Bodenflora kontinuierlich absterben.

Bei der Untersuchung von Böden, die über einige Jahre nicht mit Gülle aus der Intensiv-Tierhaltung gedüngt worden waren, wurde eine hohe Diversität von Resistenzgenen nachgewiesen. Durch Düngung mit Gülle konnte nur ein geringer Anstieg der Diversität der Resistenzgene auf Weide- und Ackerland festgestellt werden. Die Autoren schließen daraus, dass in Böden ein beträchtlicher Pool von Resistenzgenen vorliegt.¹⁸²

8.1.3. Transfer in Pflanzen

Das Maß der Exposition von Menschen durch Antibiotika oder deren Stoffwechselprodukte in Gemüse oder in (Trink-)Wasser ist nicht abschließend geklärt. In verschiedenen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass ein Transfer von Antibiotika, überwiegend aus Nährlösungen¹⁸³, aber auch aus Böden in Pflanzen erfolgt^{184,185,186}. In einer Untersuchung des LANUV 2011¹⁸⁷ konnte unter Feldbedingungen ein Transfer von Tetracyclinen, Sulfonamiden und Fluorchinolonen aus mit Gülle gedüngten Böden in Gemüsepflanzen nicht nachgewiesen werden.

Bisher konnten somit keine Anhaltspunkte dafür geliefert werden, dass unter den Bedingungen der landwirtschaftlichen Praxis ein Transfer von Tierarzneimitteln aus mit Gülle gedüngten Böden in Gemüsepflanzen ein relevantes Problem darstellt.

¹⁸² Schmitt, H., Stoob, K., Hamscher, G., Smit, G., Seinen, W. (2006 b): Tetracyclines and Tetracycline Resistance in Agricultural Soils: Microcosm and Field Studies. *Microb. Ecol.* 51, 267-276

¹⁸³ Migliore, L., Cozzolino, S., Fiori, M. (2000): Phytotoxicity to and uptake of flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria*. In: *Chemosphere*, 40: 741-750

¹⁸⁴ Grote, M., Schwake-Anduschus, C., Michel, R., Stevens, H., Heyser, W., Langenkämper, G., Betsche, T., Freitag, M. (2007): Incorporation of veterinary antibiotics into crops from manured soil. *Landbauforschung Völkenrode* 1 (57), 25-32

¹⁸⁵ Grote, M., Meric, D., Langenkämper, G., Hayen, H., Betsche, T., Freitag, M. (2009): Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl. *J. Verbr. Lebensm.* 4, 287-304

¹⁸⁶ Kumar, K., Gupta, S.C., Baidoo, S.K., Chander, Y und Rosen, C. (2005): Antibiotics uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J. Environ. Qual.* 34, 2082-2085

¹⁸⁷ Hembrock-Heger A., 2012: Bericht über das Untersuchungsvorhaben „Tierarzneimittel in mit Gülle gedüngten Böden und Gemüse in Nordrhein-Westfalen“.

8.1.4. Fazit

- Gülle/Stallmist ist ein wichtiger Austragspfad für Antibiotika und Keime, inklusive resistente Keime, aus dem Tierstall in die Umwelt.
- Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Kenntnisse über die Dynamik der Keime, inklusive resistente Keime, und Antibiotika in Gülle/Stallmist und Böden.
- Auf der Basis der vorliegenden Daten ist jedoch davon auszugehen, dass durch die wiederholte Anwendung von Gülle/Stallmist/Gärresten Resistenzgene in Böden eingetragen werden; die resistenten Keime sind jedoch aufgrund der Konkurrenz mit der Bodenflora nur begrenzt überlebensfähig.
- Unter den Bedingungen der landwirtschaftlichen Praxis liegen derzeit keine Anhaltspunkte dafür vor, dass der Transfer von Tierarzneimitteln aus begüllten Böden in Pflanzen ein relevantes Problem darstellt.

8.2. Wasser

8.2.1. Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen in Oberflächengewässern

Landesweite Gewässerüberwachung in NRW

Im Rahmen der Oberflächengewässerüberwachung werden seitens des LANUV NRW diverse Arzneimittelwirkstoffe analysiert. Dabei werden sowohl Humanarzneimittel (HAM) als auch Tierarzneimittel (TAM) erfasst.

Aus der Gruppe der veterinärmedizinisch eingesetzten Antibiotikawirkstoffe liegen Messdaten in Oberflächengewässern zu folgenden Wirkstoffen vor (Tabelle 16):

Tabelle 16: Tiermedizinisch eingesetzte Antibiotikawirkstoffe, die im Rahmen der Gewässerüberwachung in NRW bislang erfasst wurden

Stoffname	HAM	TAM	Kategorie
Clarithromycin	X	X	Antibiotikum
Trimethoprim	X	X	Antibiotikum
Sulfadiazin	X	X	Antibiotikum
Sulfadimidin		X	Antibiotikum
Sulfamethoxazol	X	X	Antibiotikum
Roxythromycin	X	X	Antibiotikum
Erythromycin	X	X	Antibiotikum
Sulfathiazol	X	X	Antibiotikum
Sulfamerazin	X	X	Antibiotikum
Sulfadoxin	X	X	Antibiotikum
Sulfadimethoxin		X	Antibiotikum
Metronidazol	X	X	Antibiotikum
Silber	X	X	(u.a. Antibiotikum)

HAM: Humanarzneimittel

TAM: Tierarzneimittel

In der Tiermedizin sind ca. 600 Wirkstoffe zugelassen, wobei viele der im Gewässer nachgewiesenen Tierarzneimittel auch in der Humanmedizin verwendet werden (Lit: Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU) UmweltWissen - Arzneistoffe in der Umwelt, 2008

http://www.lfu.bayern.de/umweltwissen/doc/uw_8_arzneistoffe_umwelt.pdf.

Rückstände von Arzneistoffen bzw. Antibiotikarückständen aus der Humanmedizin werden vor allem über kommunale Kläranlagen in Gewässer eingetragen.

Tierarzneimittel gelangen dagegen primär über die Gülle- und Jaucheausbringung sowie Gärreste auf landwirtschaftliche Böden und von dort je nach Substanz- und Bodeneigenschaften in das Grundwasser bzw. durch Abschwemmungen oder über Drainagen bei Starkregenereignissen von güllebehandelten Flächen und Viehweiden in die Oberflächengewässer.

Da die meisten Antibiotikawirkstoffe sowohl humanmedizinisch als auch tiermedizinisch eingesetzt werden (vgl. Tabelle 16), ist eine pfadspezifische Auswertung in der Regel nicht möglich. Lediglich die Stoffe Sulfadimidin und Sulfadimethoxin werden derzeit nur in der Tiermedizin eingesetzt. Sulfadimidin wird nach Angaben des Umweltbundesamtes (Balzer et al. 2015, in prep) seit über 20 Jahren nicht mehr humanmedizinisch eingesetzt, so dass Rückstände in Gewässern, wie auch bei dem Wirkstoff Sulfadimethoxin, bei Sulfadimidin im Wesentlichen auf die Anwendung in Viehbeständen zurückgeführt werden können. Bei einigen anderen Stoffen aus der Gruppe der Sulfonamide, z.B. Sulfadiazin, überwiegt mengenmäßig der Einsatz in der Viehhaltung. Im Gegensatz dazu werden Sulfamethoxazol und Trimethoprim, sowie die Makrolid-

Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin und Roxithromycin in großem Umfang auch humanmedizinisch eingesetzt und sind dementsprechend häufig auch im Auslauf von kommunalen Kläranlagen festzustellen.

Infolgedessen sind Belastungen der Gewässer mit Tierarzneimitteln häufig auf den Eintrag von Kommunalabwässern zurück zu führen. Der jeweilige Anteil aus der Siedlungsentwässerung steigt proportional zu dem Abwasseranteil im Gewässerabschnitt.

Risikogebiete und Annahmen

Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass Einträge von Antibiotikarückständen aus der Viehhaltung vor allem in Gebieten mit hohem Wirtschaftsdüngeraufkommen auftreten (s. Karte Viehbesatzdichte der Gemeinden in NRW, Abb. 21). Erhöhte Gewässerkonzentrationen sind hier insbesondere in kleineren bis mittelgroßen Gewässern zu erwarten und speziell in solchen Gewässern, die durch Drainagesysteme (Entwässerungsrohre und -gräben) beeinflusst werden (Abb. 22).

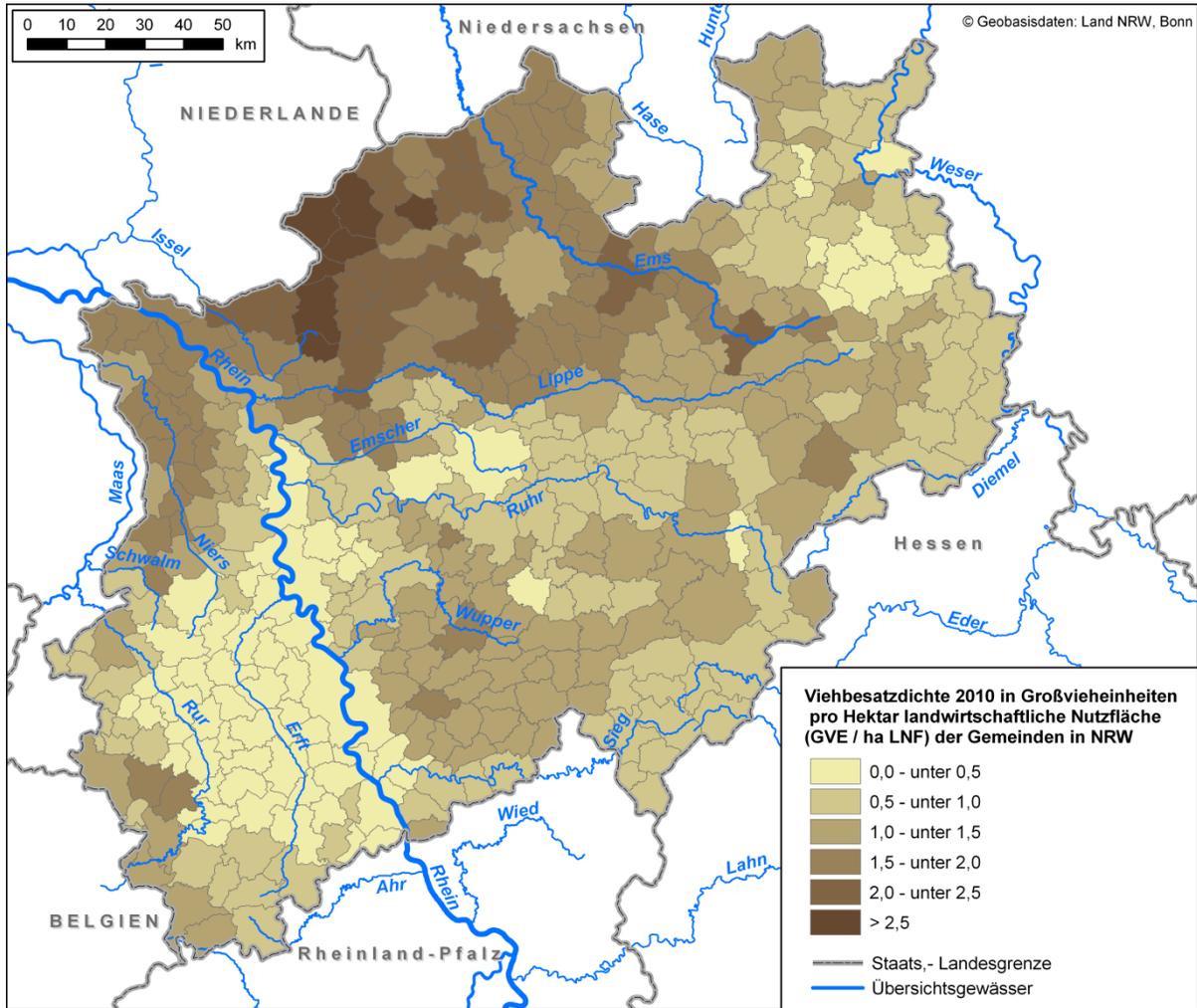


Abbildung 21: Viehbesatzdichte pro Gemeinde (Agrarstatistik NRW, 2010)



Abbildung 22: Durch Drainagen beeinflusste Fließgewässerabschnitte nach Angaben der Landwirtschaftskammer NRW und des Westfälisch-Lippischen Landwirtschaftsverbands aus dem Jahr 2007. Braun: Fließgewässerabschnitte mit Drainage-Einfluss; blau: ohne Drainage-Einfluss.

Von den in den Jahren 2012 bis 2014 auf Antibiotikawirkstoffe untersuchten Fließgewässern überschreiten bis zu ca. 10% die zur Beurteilung herangezogenen Orientierungswerte (s. Tab.17).

Tabelle 17: Überblick über die Gewässeruntersuchungen in Nordrhein-Westfalen

Stoffname	HA M	TA M	Orientierungswert OW in µg/L*	Anzahl Ein- stufungen 2012 bis 2014	Überschrei- tungen des OW
Clarithromycin	X	X	0,02	105	9,5%
Trimethoprim	X	X	0,1	105	7,6%
Sulfadiazin	X	X	0,1	105	5,7%
Sulfadimidin		X	0,1	115	3,5%
Sulfametho- xazol	X	X	0,15	116	3,4%
Roxythromycin	X	X	0,1	103	3,9%
Erythromycin	X	X	0,02	105	0,0%
Sulfathiazol	X	X	0,1	105	0,0%
Sulfamerazin	X	X	10	105	0,0%
Sulfadoxin	X	X	0,1	105	0,0%
Sulfadimetho- xin		X	0,1	105	0,0%
Metronidazol	X	X	k.A.	32	0,0%

*www.flussgebiete.nrw.de/index.php/Leitfaden_Monitoring_Oberfl%C3%A4chengew%C3%A4sser_Teil_D/_Anlage_4

Ergebnisse der Gewässeruntersuchungen der Zeiträume 2009 bis 2011 und 2012 bis 2014

Im Überwachungszeitraum 2009-2011 wurden 12 als Antibiotika eingesetzte Tierarzneimittel untersucht (s. Tab. 18).

Tabelle 18: Ergebnisse der Gewässerüberwachung zu Human- (HAM) und Tierarzneimitteln (TAM) in den Zeiträumen 2009-2011 und 2012-2014 (Stand Januar 2015)

Stoffname	HAM	TAM	2009 - 2011		2012 – 2014 (Stand Januar 2015)	
			Fließgewässerabschnitte sehr gut / gut	Fließgewässerabschnittmä- ßig/ unbefriedigend/ schlecht	Fließgewässerabschnitte sehr gut / gut	Fließgewässerabschnitte mäßig/ unbefriedigend/ schlecht
Clarithromycin	X	X	153	114 ¹	95	10
Trimethoprim	X	X	117	4	97	8
Sulfadiazin	X	X	122	0	99	6
Sulfadimidin		X	121	1	111	4
Sulfamethoxazol	X	X	205	78 ¹	112	4
Roxythromycin	X	X	96	2	99	4
Erythromycin	X	X	92	28 ¹	105	0
Sulfathiazol	X	X	112	0	105	0
Sulfamerazin	X	X	112	0	105	0
Sulfadoxin	X	X	112	0	105	0
Sulfadimethoxin		X	107	0	105	0
Metronidazol	X	X			32	0

TAM: Tierarzneimittel; HAM: Humanarzneimittel; Antibiotikum 1: u.a. niedrigerer Orientierungswert als im Zeitraum 2012-2014.

Die häufigsten Verfehlungen des guten Zustandes im Zeitraum 2009 bis 2011 werden für das antibakteriell wirkende Schwermetall Silber (159 Fließgewässerabschnitte), sowie für die Antibiotika Clarithromycin (114 Fließgewässerabschnitte), Sulfamethoxazol (78 Fließgewässerabschnitte) und Erythromycin (28 Fließgewässerabschnitte) beobachtet.

Wie oben bereits erwähnt, werden von den antibakteriell eingesetzten Tierarzneimitteln (TAM) lediglich die beiden Wirkstoffe Sulfadimidin und Sulfadimethoxin ausschließlich in der Tiermedizin eingesetzt. Befunde dieser Stoffe in der Umwelt stammen somit sicher nicht aus humanmedizinischer Anwendung. Von diesen beiden Stoffen wurde 2009 bis 2011 Monitoringzyklus nur

für Sulfadimidin in einem Abschnitt der Diemel eine Überschreitung des Orientierungswertes von 0,1 µg/L für den Jahresmittelwert festgestellt.

Für das Antibiotikum Sulfadimethoxin wurde in keinem der untersuchten Oberflächenwasserkörper eine Überschreitung des Orientierungswertes von 0,1 µg/L festgestellt.

Das Spektrum der durch das LANUV untersuchten Arzneimittelstoffe hat sich in den letzten Jahren erweitert, so dass einige Stoffe im Zeitraum 2012 – 2014 erstmals erfasst worden sind. Für den Zeitraum 2012-2014 sind die Auswertungen des LANUV noch nicht abgeschlossen. Es liegen auch noch nicht alle Ergebnisse vor.

Für einige Antibiotika (Sulfamethoxazol und Clarithromycin), ebenso auch wie für andere auch im Humanbereich eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe, zeigen Stoffflussmodelle und Frachtab-schätzungen auf der Grundlage von Messungen an Kläranlagen, dass regionale Wirkstofffrachten in großen und mittelgroßen Gewässern sich durch die Einträge kommunaler Kläranlagen erklären lassen (MKULNV 2013). Insbesondere in kleineren Gewässern in ländlichen Gebieten mit hoher Viehbesatzdichte, sind dagegen (überproportionale) gewässerrelevante Belastungen aus Gülle/Gärresten (via Drainagen) nicht auszuschließen. So scheint es einige kleinere bis mittelgroße Gewässer zu geben, bei denen das Spektrum und die Stoffkonzentrationen der Arzneimittelrückstände im Vergleich zu den allein durch Siedlungsabwässer geprägten Oberflächengewässern zugunsten der Antibiotika, die in der Tierhaltung in großen Mengen eingesetzt werden, verschoben zu sein.

Fazit Oberflächengewässer

Zusammenfassend bleibt für den Oberflächenwasserbereich festzuhalten, dass für Antibiotikawirkstoffe, die veterinärmedizinisch eingesetzt werden, signifikante Belastungen - d.h. Überschreitungen des Orientierungswertes - bisher entweder gar nicht beobachtet wurden (Sulfadimethoxin) oder dass aufgrund sich überschneidender Anwendungsbereiche die Nutztierhaltung nicht oder nur im sehr geringen Umfang Verursacher ist. Zum Beispiel lassen sich die häufigen und z.T. deutlichen Überschreitungen bei den Antibiotikawirkstoffen Sulfamethoxazol, Clarithromycin, Erythromycin in verschiedenen Gewässern im Wesentlichen durch den Eintrag aus kommunalen Kläranlagen (d.h. durch den humanmedizinischen Einsatz) quantitativ erklären.

Eintragspfad-spezifische Analysen und Datenauswertungen in Form einer separaten Betrachtung des Einflusses von Drainagen, Untersuchungen an Drainage-beeinflussten Gewässern in Gebieten mit hohem Wirtschaftsdüngeraufkommen, liegen bisher nicht vor. Da die überwiegende Zahl der veterinärmedizinisch zugelassenen Wirkstoffe auch in der Humanmedizin verwen-

det wird, ist eine eindeutige eintragspfadspezifische Zuordnung der festgestellten Belastungen in den Oberflächengewässern somit nicht möglich.

8.2.2. Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Grundwasser

Bisheriger Kenntnisstand und Literatur

Insgesamt liegen über den Eintrag von Tierarzneimitteln in Grund-/ Roh- und Trinkwasser bisher nur wenige Erkenntnisse vor. In früheren Berichten und verschiedenen Publikationen sind die Ergebnisse des LANUV aus einem im Zeitraum 2007/2008 durchgeführten Sondermessprogramm zu Antibiotikabefunden in Gülle und Gärresten, Böden und im Grundwasser von Gebieten mit hoher Viehbesatzdichte zusammengefasst (LANUV 2010¹⁸⁸ und Hembrock-Heger et al. 2011¹⁸⁹). In den Untersuchungen des LANUV 2008 (LANUV 2010) und des Umweltbundesamtes 2012 (UBA 2014a¹⁹⁰) konnten Antibiotika in nur wenigen Grundwasserproben aus dem Einzugsbereich von mit Gülle behandelten Flächen nachgewiesen werden. In dem überwiegenden Teil der Grundwasserproben waren Antibiotika nicht nachweisbar.

Während Antibiotikawirkstoffe in Gülle und Gärresten sowie in den untersuchten Böden nachgewiesen werden konnten und im Boden auch Hinweise auf eine Akkumulation der stark an Bodenpartikeln sorbierbaren Tetracycline aufgezeigt wurden, waren Positivbefunde im Grundwasser bei den Untersuchungen des LANUV (LANUV 2010) lediglich an einer Messstelle von insgesamt 21 untersuchten Messstellen der risikoorientierten Auswahl festzustellen. Der Befund von Sulfamethoxazol in einer Größenordnung > 0,2 bis 0,4 µg/L hat sich an dieser Messstelle im Landkreis Borken auch in den Folgejahren bestätigt.

Aktuellere Untersuchungen

Das Umweltbundesamt hat im Zeitraum 2012-2013 den gewählten risikoorientierten Ansatz im Rahmen eines bundesweiten Grundwassermonitorings fortgeführt. Die Ergebnisse wurden Anfang 2014 veröffentlicht (UBA 2014a¹⁹¹). Aufgrund des Fortschritts bei der Analytik konnten im

¹⁸⁸ LANUV (2010): LANUV-Jahresbericht 2009, S. 70: Gelangen Tierarzneimittel über Güllendüngung in Böden und das Grundwasser?.

http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/jahresberichte/jabe2009/jabe2009_S58_bis_S92.pdf

¹⁸⁹ Hembrock-Heger A., Nießner M & R. Reupert (2011): Tierarzneimittel in landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in Nordrhein-Westfalen. Bodenschutz 04/2011.

<http://www.bodenschutzdigital.de/ce/tierarzneimittel-in-landwirtschaftlich-genutzten-boeden-und-oberflaechennahem-grundwasser-in-nordrhein-westfalen/detail.html>

¹⁹⁰ UBA (2014b): UBA-Texte 27/2014: Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/antibiotika-antiparasitika-im-grundwasser> unter Download:
http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/publikationen/texte_27_2014_antibioka_und_antiparasitika_im_grundwasser_unter_standorten_mit_hoher_viehbesatzdichte_final.pdf

¹⁹¹ UBA (2014b): UBA-Texte 27/2014: Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte

Vergleich zur LANUV-Studie Antibiotikarückstände mit noch niedrigeren Bestimmungsgrenzen detektiert werden. Infolgedessen war die Befundrate geringfügig höher. Es bestätigt sich jedoch, dass Positivbefunde im Grundwasser selbst bei einer risikoorientierten Messstellenauswahl selten sind und sich auf die Wirkstoffgruppe der veterinärmedizinisch eingesetzten Sulfonamide beschränken.

Das UBA untersucht derzeit in einer Folgestudie bundesweit sog. „hot spots“ weiter, davon drei Grundwassermessstellen in NRW, von denen allerdings zwei nur sehr niedrige Befunde ($< 0,01 \mu\text{g/L}$) aufweisen (Sulfadiazin, Sulfadimidin), während die oben bereits angesprochene Messstelle im Kreis Borken nach wie vor deutliche Befunde von Sulfamethoxazol im Bereich $0,4\text{-}0,1 \mu\text{g/L}$ aufweist.

Die drei genannten Messstellen befinden sich in einem Gebiet mit landwirtschaftlichem Einfluss durch Ausbringung von Wirtschaftsdüngern (Gülle, Gärreste), hohem Viehbesatz und erhöhten Nitrat-/Ammoniumwerten (risikoorientierte Auswahl). Anders als bei den Untersuchungen der Oberflächengewässer kann aufgrund der Messstellenauswahl (Berücksichtigung der landwirtschaftlichen Nutzung / regelmäßige Ausbringung von Gülle oder vergorener Gülle im Zustromgebiet, regional hohe Viehbesatzdichte, gute Durchlässigkeit des Substrates und oberflächennahe Verfilterungstiefe) bei den vorliegenden Grundwasseruntersuchungen angenommen werden, dass die vorliegenden Befunde landwirtschaftlicher Herkunft sind und aus dem Einsatz in der Intensivtierhaltung stammen. Dies soll jedoch im Rahmen der derzeit noch laufenden Folgestudie des UBA näher untersucht werden, so dass andere Eintragsquellen ggf. identifiziert oder ausgeschlossen werden können.

Ergebnis einer landesweiten Auswertung der Grundwasserdaten 2012-2014 (HygrisC, Stand 12/2014¹⁹²)

Der aus Sicht des Grundwasser- und Rohwasserschutzes empfohlene langfristige Zielwert von $\leq 0,1 \mu\text{g/L}$ für Arzneimittelrückstände im Grundwasser (UBA 2014b¹⁹³) ist nach derzeitiger – jedoch nicht flächenrepräsentativer - Datenlage des LANUV landesweit bislang an vier landwirtschaftlich beeinflussten Grundwassermessstellen im Nordwesten und Westen des Landes überschritten. Es handelt sich dabei um Antibiotikawirkstoffe aus der Gruppe der gering sorbierbaren, gut wasserlöslichen Sulfonamide, die auch (Sulfadiazin, Sulfamethoxazol) bzw. ausschließlich (Sulfadimidin) in der Tierhaltung eingesetzt werden. Ein Eintrag dieser Stoffe über

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/antibiotika-antiparasitika-im-grundwasser> unter Download: http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/publikationen/texte_27_2014_antibioka_und_antiparasitika_im_grundwasser_unter_standorten_mit_hoher_viehbesatzdichte_final.pdf

¹⁹² Daten aus 2014 noch nicht vollständig

¹⁹³ UBA (2014c): <http://www.umweltbundesamt.de/themen/boden-landwirtschaft/umweltbelastungen-der-landwirtschaft/tierarzneimittel>

Wirtschaftsdünger (Gülle, Gärreste) in das Grundwasser ist demnach zu vermuten. Eine Bedeutung dieser in NRW untersuchten Messstellen für die Trinkwassergewinnung besteht nicht.

8.2.3. Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Rohwasser¹⁹⁴ und in Trinkwasserressourcen

Im Rahmen der vorliegenden Rohwasseruntersuchungen wurden gemäß § 50 LWG NRW (Datenquelle HygrisC 2012-2014) keine Hinweise auf bestehende Belastung der verschiedenen in NRW genutzten Rohwasserarten durch Tierarzneistoffe festgestellt.

Von insgesamt 48 im Zeitraum 2012-2014 auf Antibiotika untersuchten Rohwassermessstellen sind Positivbefunde ausschließlich bei Untersuchungen des Rhein- und Ruhr-Uferfiltrats bzw. des gewonnenen Oberflächenwassers vorhanden. Die Messwerte liegen im Bereich 0,02 bis 0,13 µg/l, wobei am häufigsten Sulfamethoxazol mit Werten zwischen 0,02 bis 0,09 µg/L zu nennen ist, was sich quantitativ und qualitativ auf den Einsatz in der Humanmedizin zurückführen lässt. Weitere im Oberflächenwasser-beeinflussten Rohwasser gefundene Antibiotika lassen sich ebenfalls dem Einsatz in der Humanmedizin zuordnen (Clarithromycin, Trimethoprim), die Befunde lassen sich auch mittels Stoffeintragsmodellierung in der gefundenen Konzentrationshöhe dem Kläranlageneinfluss zuordnen bzw. rechnerisch nachvollziehen (vgl. MKULNV 2013¹⁹⁵). Bei den in NRW vorliegenden Rohwasseruntersuchungen (d.h. Entnahmestellen, vor der Aufbereitung) sind bisher also keine Einflüsse aus dem Eintragspfad Veterinärmedizin festzustellen.

Überschreitungen des trinkwasserspezifischen Zielwertes für verschiedene Antibiotikawirkstoffe (Sulfonamide) sind jedoch in Oberflächengewässern bzw. Gewässerabschnitten mit Bedeutung für die Trinkwassergewinnung (d.h. bei Fließgewässeruntersuchungen) festzustellen. Hierbei sind neben Fließgewässern mit erhöhtem Abwasseranteil, bei denen der Eintragspfad Kommunalabwasser überwiegen dürfte, vereinzelt auch kleinere bis mittelgroße Gewässer in ländlichen Gebieten mit erhöhtem Viehbesatz (vgl. Abb. 21: Viehbesatzdichte) zu nennen, bei denen ein Eintrag über den Pfad Wirtschaftsdünger → Direktabfluss, Drainagen oder Auswaschung von begüllten Flächen möglich ist.

Nach bisheriger Einschätzung (vgl. auch Ergebnisse aus dem Stoffflussmodell, MKULNV 2013¹⁹⁶) ist für NRW insgesamt davon auszugehen, dass Gewässerbelastungen durch Antibiotikarückstände häufig bzw. zu bedeutenden Anteilen v.a. durch Einträge aus der Humanmedizin

¹⁹⁴ Rohwasser ist das Wasser, das durch Wassergewinnungsanlagen (Brunnen) zum Zwecke der Trinkwasserversorgung gefördert wird. Es handelt sich um nicht aufbereitetes Wasser (Rohwasser).

¹⁹⁵ MKULNV 2013: MIKROSCHADSTOFFE AUS KOMMUNALEM ABWASSER Stoffflussmodellierung, Situationsanalyse und Reduktionspotenziale für Nordrhein –Westfalen

<http://www.oekotoxzentrum.ch/dokumentation/berichte/doc/NRW.pdf>

¹⁹⁶ MKULNV 2013: MIKROSCHADSTOFFE AUS KOMMUNALEM ABWASSER Stoffflussmodellierung, Situationsanalyse und Reduktionspotenziale für Nordrhein –Westfalen

<http://www.oekotoxzentrum.ch/dokumentation/berichte/doc/NRW.pdf>

bedingt sind. Regional oder saisonal kann jedoch auch der Anteil aus der Tierhaltung bedeutsam sein. Hierzu sind weitere eintragspfadspezifische Untersuchungen und Datenauswertungen erforderlich.

8.2.4. Untersuchungen zu Antibiotikawirkstoffen im Trinkwasser

Die in NRW in der landesweiten Trinkwasserdatenbank (Zentrales Trinkwassererfassungs- und Informationssystem, ZTEIS) verfügbaren Daten zu Arzneistoffuntersuchungen im Trinkwasser beziehen sich vorwiegend auf Humanarzneistoffe (Herkunft Oberflächen-/Abwassereinfluss; Schwerpunkt: Wasserwerke an der Ruhr) und sind für die vorliegende Fragestellung somit nicht relevant bzw. nicht aussagekräftig.

Insgesamt liegen Positivbefunde von Antibiotika-Wirkstoffen bei Auswertung der Trinkwasserdatenbank (ZTEIS, Stand 12/2014) ausschließlich zu dem Einzelstoff Sulfamethoxazol vor (Höchstwerte < 0,1 µg/l). Dieses Resultat deckt sich auch mit dem bisherigen Stand der Literaturauswertungen zu Antibiotikarückständen im Trinkwasser (national und international). Andere in Oberflächengewässern oder im Grundwasser gelegentlich auftretende Substanzen sind nach bisherigen Ergebnissen und Stoffdatenauswertungen im Vergleich zu Sulfamethoxazol im Trinkwasser nicht bzw. kaum festzustellen.

Diese in NRW behördlich vorliegenden, wenigen Sulfamethoxazol -Befunde in Trinkwässern beschränken sich im aktuellen Auswertzeitraum (2012-2013) auf zwei Trinkwasserwerke an der mittleren Ruhr (Kreise Soest und Bochum). Da Arzneimittelrückstände nicht zum Standardumfang bei der Trinkwasserüberwachung gehören, werden Untersuchungen ausschließlich im Rahmen der Eigenverantwortung der Wasserversorgungsunternehmen in Eigenregie durchgeführt, was in der Regel nur risikoorientiert (z.B. bei bekannter Belastung des gewonnenen Uferfiltrats) geschieht. Die Übermittlung und Erfassung der Ergebnisse ist nicht verpflichtend. Eine repräsentative Aussage zur Befundhäufigkeit von Arzneimittelrückständen (HAM oder TAM) im Trinkwasser ist daher nicht möglich.

Wie auch bei den Befunden im Rohwasser stehen die bisher in NRW bekannten und in der Trinkwasserdatenbank ZTEIS derzeit vorliegenden Befunde von Antibiotika-Rückständen im Trinkwasser nach vorliegenden Erkenntnissen nicht im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft, sondern lassen sich durch die Abwassereinleitungen der kommunalen Kläranlagen im Ruhreinzugsgebiet quantitativ erklären.

Weder der aus humantoxikologischer Sicht im Trinkwasser lebenslang bei einem Trinkwasserkonsum von täglich 2 Litern duldbare Trinkwasserleitwert (LW) von 35 µg/L für Sulfamethoxazol, noch der aus Vorsorgegründen und aus trinkwasserhygienischer Sicht gemäß ALARA-

Prinzip¹⁹⁷ (Minimierungsgebot) langfristig möglichst nicht zu überschreitende, allgemeine Zielwert von maximal 0,1 µg/L wurde bei den vorliegenden Trinkwasseruntersuchungen überschritten.

8.2.5. Zusammenfassung der Antibiotikabefunde im Grund-, Roh- und Trinkwasser

Die risikoorientiert durchgeführten Grundwasseruntersuchungen an landwirtschaftlich beeinflussten Messstellen in Gebieten mit hohem Viehbesatz (NRW, auch bundesweit) zeigen, dass Grundwasserbelastungen durch Antibiotikarückstände aus der Landwirtschaft unter worst case-Bedingungen in einzelnen Fällen vorkommen. Die bundesweit bekannten und auch in NRW vorhandenen Befunde im Grundwasser an solchen worst case-Standorten beschränken sich auf Wirkstoffe aus der Gruppe der Sulfonamide und liegen im Bereich 0,002 bis ca. 3 µg/l.

Antibiotikawirkstoffe aus der Gruppe der Sulfonamide können demnach in das Grundwasser gelangen, und können auch trinkwassergängig sein (z.B. ist die Trinkwasserrelevanz für den Einzelstoff Sulfamethoxazol nachgewiesen). Insofern besteht ein potenzielles Risiko, dass Antibiotika-Rückstände aus der Gülle- oder Gärresteapplikation bei unzureichender bzw. nicht vollständiger Elimination im Rahmen der Aufbereitungskette in Spuren auch in das Trinkwasser gelangen.

Für die Rohwasser- als auch Trinkwasseruntersuchungen ist die Datenlage nicht repräsentativ für die Fragestellung. Ein Monitoring an Rohwasser- und Trinkwasserbrunnen in Gebieten mit landwirtschaftlicher Beeinflussung ist nicht vorhanden. Die vorliegenden Arzneistoff-Untersuchungen im Roh-/Trinkwasser konzentrieren sich überwiegend auf den Eintragspfad Abwasser – Oberflächenwasser, wobei vor allem die Gewinnungsanlagen an Rhein und Ruhr untersucht wurden.

Zur Abschätzung des Eintragsrisikos von Tierarzneistoffen in das Roh-/Trinkwasser kann auf die o.g. Grundwasseruntersuchungen und auf die Gewässeruntersuchungen an sog. Art.7-Messstellen in ländlich geprägten Gebieten an kleineren Gewässern verwiesen werden.

¹⁹⁷ Das ALARA-Prinzip ist ursprünglich als grundlegende Leitlinie des Strahlenschutzes eingeführt worden. Die Bezeichnung ist ein Akronym für "As Low As Reasonably Achievable". Sinngemäß übersetzt fordert das ALARA-Prinzip, beim Umgang mit ionisierenden Strahlen eine Strahlenbelastung von Menschen, Tieren und Material (auch unterhalb von Grenzwerten) so gering zu halten, wie dies mit vernünftigen Mitteln machbar ist. Das Prinzip lässt sich genauso auf jede Art des Umgangs mit schädlichen oder potentiell schädlichen Einflüssen (z.B. nicht näher bewertete Kontaminationen des Trinkwasser oder der Trinkwasserressourcen) übertragen.

8.2.6. Untersuchungen zu antibiotikaresistenten Keimen in Trinkwasser, Grundwasser, Oberflächenwasser

Oberflächengewässer

Nach den Reinigungsprozessen in der Kläranlage wird das Wasser über den Vorfluter in der Regel in ein Fließgewässer eingeleitet. Das gereinigte Abwasser enthält etwa nur noch 0,1 % der Bakterien, die im Zulauf der Kläranlage nachweisbar sind.¹⁹⁸ Dennoch kann es unter Berücksichtigung der verarbeiteten Abwassermengen zu einer Freisetzung von Mikroorganismen in die Umwelt kommen, unter denen sich auch pathogene und Antibiotika-resistente Vertreter befinden können.

Im Gegensatz dazu ist die Bildung von resistenten Keimen bei den in NRW festgestellten Konzentrationen von Antibiotika in Oberflächengewässern extrem unwahrscheinlich. Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von therapeutisch eingesetzten Antibiotika liegen in der Größenordnung von 100 µg/L.¹⁹⁹ Weil dies um mehr als zwei Größenordnungen über den gemessenen Antibiotikakonzentrationen in Oberflächengewässern liegt, ist die Induktion einer Resistenzbildung äußerst unwahrscheinlich. Eine Stimulation der Übertragung von Resistenzplasmiden (v.a. im Abwasser) kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Landeseigene Untersuchungen zu resistenten Bakterien aus dem Oberflächenwasserbereich, sowie speziell zu resistenten Keimen aus der Tierhaltung über den Eintragspfad Gülle/Gärreste - Oberflächengewässer liegen beim LANUV nicht vor.

Grundwasser

Untersuchungen zum Eintrag antibiotikaresistenter Keime in das Grundwasser oder zu deren Vorkommen im Grundwasser sind in NRW bisher nicht bekannt. Staatliche Untersuchungen von Gülleproben (oder anderen Substraten), Böden oder des Grundwassers auf antibiotikaresistente Keime oder antibiotikaresistente Gene wurden für NRW ebenfalls nicht durchgeführt.

Bisher wurde vonseiten des LANUV nur das Vorkommen von Antibiotika untersucht (s.o.). Zum aktuellen Kenntnisstand bezüglich Vorkommen, Ausbreitung und Relevanz der verschiedenen Eintragspfade von resistenten Keimen und Resistenzgenen in den verschiedenen Umweltmedien wird auf aktuell laufende Untersuchungen an verschiedenen Hochschulen, u.a. Universität Bonn in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetzwerk Nutztierforschung NRW (KONN), FH Südwestfalen, TiHo Hannover, Wissenschaftszentrum Weihenstephan TU München, FU

¹⁹⁸ LUA (2006): Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen, Materialien 72, Landesumweltamt NRW, Essen

¹⁹⁹ LUA (2006): Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen, Materialien 72, Landesumweltamt NRW, Essen

Berlin, RWTH Aachen und weitere verwiesen. So läuft etwa an der RWTH Aachen, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, unter Leitung von Prof. Dr. Dott das Projekt RiskAGuA - Risiken durch Abwässer aus der intensiven Tierhaltung für Grund- und Oberflächenwasser in Agrarräumen. Diese Untersuchungen sind weiter abzuwarten.

Recherchen zum Thema antibiotikaresistente Bakterien wurden seitens des LANUV u.a. im Rahmen der genannten Literaturstudie durchgeführt und publiziert.²⁰⁰

Darin finden sich u.a. Aussagen zur Überlebensfähigkeit antibiotikaresistenter Bakterien in Böden / Grundwasser / Gewässern, sowie zur Frage, ob die Antibiotikaresistenz in der Umwelt erhalten bleibt, und ob in Kläranlagen eine Möglichkeit zur Übertragung resistenter Gene (auf andere Bakterien) besteht.

Für den Pfad Gülle (oder andere Substrate) - Boden - Grundwasser ist aufgrund dieser Erkenntnisse denkbar, dass eine Übertragung resistenter Gene bereits in der Gülle (oder Gärresten), vielleicht auch noch im Boden oder im Sickerwasser, auf darin vorkommende Bakterien stattfinden kann. Daher kann es von der sonstigen Keimbelastung im Gesamtsystem abhängen, welche Bakterien als Empfänger für antibiotikaresistente Gene neben den im Zielorganismus (Tier/Mensch) gebildeten Erregern (z.B. MRSA) für den Verbleib und weiteren Transfer im Grundwasser in Betracht kommen. Die Überlebensfähigkeit der jeweiligen Bakterien, die als Träger resistenter Gene in Betracht kommen, ist in der Umwelt artspezifisch unterschiedlich.

Von MRSA ist aus Forschungsberichten bekannt, dass sie in Oberflächengewässern lange haltbar sind und über weite Strecken noch nachweisbar sind (z.B. Untersuchungen im Rhein). Als Gen-Empfänger in der Gülle bzw. in den betreffenden Umweltmedien kommen z.B. *Coliforme*, *E.coli*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *fäkale Streptokokken*, *Salmonellen*, sowie weitere, beispielsweise die in Tabelle 11 der LANUV-Studie aufgeführten Erreger, in Betracht.²⁰¹

8.2.7. Bewertung hinsichtlich der Relevanz für Gewässer und das Trinkwasser *Oberflächengewässer*

Insgesamt ist festzustellen, dass für die Gruppe der human- und veterinärmedizinisch eingesetzten Arzneimittelstoffe unter Anwendung ökotoxikologischer Wirkschwellen (PNEC) bzw. der daraus abgeleiteten Umweltqualitätsnorm (UQN-)Vorschläge bzw. der (vorläufigen) gewässerökologischen oder gesundheitlichen Orientierungswerte Überschreitungen zumindest in einigen Gewässern in NRW vorliegen.

²⁰⁰ LUA (2006): Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen, Materialien 72, Landesumweltamt NRW, Essen

²⁰¹ LUA (2006): Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen, Materialien 72, Landesumweltamt NRW, Essen

Eine Verringerung der Gewässerbelastungen hinsichtlich der Wirkstoffe und Wirkstoffrückstände ist vor diesem Hintergrund unter Vorsorgegesichtspunkten unbedingt anzustreben.

Die innerhalb von NRW dem LANUV bekannten Untersuchungen in Fließgewässern beschränken sich im Wesentlichen auf einige wenige Untersuchungen zum Vorkommen von multiresistenten Keimen (MRSA) im Rhein. Wiederum kommt dem Eintragspfad Kläranlagen eine potenzielle Bedeutung zu.

Zum Vorkommen resistenter Keime und deren Wirkung in Oberflächengewässern ist bisher wenig bekannt, so dass derzeit keine Beurteilung möglich ist.

Rohwasserressourcen und Trinkwasser

Für die vereinzelt in Rohwasserressourcen und seltener auch im Trinkwasser festgestellten Rückständen von Antibiotikawirkstoffen gelten die oben genannten Ausführungen.

Befunde von antibiotikaresistenten Keimen in Rohwasserressourcen sind bislang kaum, und im Trinkwasser bislang nicht bekannt.

Grundsätzlich unterscheiden sich die Ausbreitungswege resistenter Keime in der Umwelt nicht von den Ausbreitungswegen nicht resistenter Keime derselben Spezies. Insofern wirken Schutzmaßnahmen gegen die Ausbreitung pathogener *E. coli* bzw. gegen fäkale Verunreinigung, wie sie allgemein zum Trinkwasserschutz ergriffen werden, ebenso gegen resistente *E. coli*. Schutz gegen einen Übergang in das Trinkwasser bietet somit das Verbot der Nutztierhaltung bzw. der Gülleausbringung in den inneren Schutzzonen der Wasserschutzgebiete. Zudem werden (auch Resistenzen- / ESBL-bildende) *E. coli* und *Coliforme* Keime im Rahmen der Trinkwasserverordnung mit überwacht und mit dem Grenzwert 0/100 ml reguliert.

Allgemein wird aus Sicht des Grundwasser-/Rohwasser- und Trinkwasserschutzes im Vergleich zum Eintragspotenzial von resistenten Keimen (rsp. Expositionsrisiko) dem Eintragspotenzial der Wirkstoffe (rsp. Expositionsrisiko) eine deutlich höhere Bedeutung zugemessen. Allerdings ist, wie bereits dargestellt, ein Eintrag sowohl von Antibiotikarückständen als auch von Fäkalkeimen in das Trinkwasser, und folglich auch ein Eintrag von resistenten Keimen, möglich. Dies gilt grundsätzlich sowohl für Wasserwerke an Flüssen und Talsperren als auch für Grundwasserwerke.

Da Fäkalkeime bzw. pathogene bakterielle Erreger jedoch nur begrenzt in Böden und im Grund-/Rohwasser überlebensfähig sind und bei Einhaltung der allgemein anerkannten Regeln der Technik (Multibarrierenprinzip) und der Anforderungen der Trinkwasserverordnung in der Regel eliminiert bzw. aus Trinkwasserressourcen ferngehalten werden, ist das Expositionsrisiko ge-

genüber resistenten Keimen über den Trinkwasserpfad vermutlich als gering einzustufen. Maßnahmen im Sinne des Multibarrierenprinzips sind:

- Einrichtung Trinkwasserschutzgebiete
- Regelungen der Verordnungen: Verbot der Gülle-/Gärresteapplikation innerhalb der Schutzzonen I-II (50-Tageslinie), Restriktionen und/oder Verbote in den weiteren Zonen (z.B. Hygienisierung der Gärreste oder Gärreste nur aus thermophilen Biogasanlagen, ggf. hygienische/mikrobiologische Kontrollen der Gärreste vor Applikation)
- Überwachung des Grundwassers im Einzugsgebiet (Vorfeld- und Rohwassermessstellen) zur Früherkennung,
- Maßnahmen der Trinkwasseraufbereitung und
- regelmäßige Kontrolle des Roh- und Trinkwassers auf Indikatorkeime und Fäkalkeime.

Für eine umfassende Zusammenstellung des aktuellen Stands der Forschung und Untersuchungen über alle Medien wird auf die an verschiedenen Instituten und Hochschulen in Deutschland derzeit laufenden Forschungen zum Thema „Keime aus Tierhaltungs- und Biogasanlagen - Auswirkungen auf menschliche Gesundheit und Umwelt“ verwiesen.

8.3. Luft

In den letzten 10 Jahren wurde mit der Erarbeitung von VDI-Richtlinien die Grundlage für eine sachgerechte messtechnische Ermittlung von Mikroorganismen-Emissionen aus Anlagen gelegt. Es wurden u.a. Verfahren zur Messplanung, Probenahme und Analytik von Bakterien und Schimmelpilzen festgeschrieben, so dass es möglich wurde, belastbare Aussagen über auftretende Emissionen zu treffen und Untersuchungsergebnisse miteinander zu vergleichen. Nachdem zunächst ein Probenahmeverfahren erfolgreich entwickelt wurde²⁰², erfolgten im Anschluss umfangreiche und repräsentative Messungen zur quantitativen Beschreibung der Mikroorganismen-Emissionen an zwangsbelüfteten Hähnchenmastanlagen.²⁰³ So konnte der typische Verlauf der Emissionen kultivierbarer Gesamt-Bakterien, Staphylokokken, Enterokokken und Schimmelpilze sowie der Gesamtzellzahl nach Anfärbung mit dem Fluoreszenzfarbstoff DAPI während der etwa sechswöchigen Mast ermittelt werden. Darüber hinaus wurden vom LANUV NRW in gemeinsamen Projekten mit der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

²⁰² VDI 4257 Blatt 2: 2011-09 Bioaerosole und biologische Agenzien; Emissionsmessungen; Probenahme von Bioaerosolen und Abscheidung in Flüssigkeiten. Berlin: Beuth 2011.

²⁰³ GÄRTNER A., GESSNER A., MARTIN E. und JÄCKEL U, 2011.: „Emissionsmessungen von Mikroorganismen aus Hähnchenmastanlagen – Aktuelle Messergebnisse und vergleichende Untersuchung von drei verschiedenen Ställen“, Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 71, Nr. 9, S. 362 – 366.

(BAuA) erste neue Erkenntnisse über die Zusammensetzung der in diesem Zeitraum emittierten Bakteriengemeinschaft gewonnen²⁰⁴. Des Weiteren erfolgten in der Vergangenheit nur wenige Untersuchungen zu Mikroorganismenemissionen an Tierhaltungsanlagen z.B..^{205,206}

In einzelnen Studien wurde im Hinblick auf eine mögliche Gesundheitsgefährdung von Beschäftigten und Anwohnern solcher Anlagen das Thema der Resistenzbildung von Bakterien gegenüber Antibiotika aufgegriffen. Auch wenn dies bisher im Wesentlichen ein Problem humanmedizinischer Einrichtungen ist, wird in Gegenden mit hoher Viehdichte bei Aufnahme von Patienten in Krankenhäuser immer häufiger festgestellt, dass exponierte Personen Träger resistenter Bakterien wie z.B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind, die aus dem Bereich der Tierproduktion stammen.²⁰⁷

Aufgrund des häufigen Antibiotikaeinsatzes bei der Aufzucht von Nutztieren ist davon auszugehen, dass die Entstehung antibiotikaresistenter Bakterien weiter begünstigt wird. Dass in Tierbeständen und im Stallstaub MRSA auftreten kann, haben z.B. Untersuchungen des RESET-Verbundvorhabens gezeigt.²⁰⁸

Über verschiedene Austragspfade wie z.B. über die Abluft von Mastställen und die Gülleausbringung können resistente Keime in die Umwelt gelangen. So haben Schulz²⁰⁹ und Friese²¹⁰ in Bodenproben MRSA-Stämme in unterschiedlichen Entfernungen von Schweine- und Hähnchenmastanlagen nachgewiesen.

In einem vom MKULNV NRW unterstützten Kooperationsprojekt von LANUV und BAuA wurde untersucht, ob antibiotikaresistente Keime über die Abluft von Hähnchenmastanlagen in die Atmosphäre freigesetzt werden. Neben diesen Untersuchungen wurden die in²¹¹ beschriebenen Arbeiten fortgeführt und anhand einer verbesserten Datengrundlage weitere Erkenntnisse über die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften in der Abluft der Stallanlagen ge-

²⁰⁴ MARTIN E., GESSNER A., GÄRTNER A., JÄCKEL U., 2012: „Molekularbiologische Charakterisierung luftgetragener Bakterien in Emissionsproben aus Hähnchenmastanlagen“; Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, 72, Nr. 3, S.99 – 103.

²⁰⁵ SEEDORF J., SCHRÖDER M. und HARTUNG J., 1998: „Emissionen und Immissionen von Bioaerosolen aus einem Entenmaststall.“; Zent. Bl. Hyg. Umweltmed. 201, 387-403.

²⁰⁶ SEEDORF J., 2004: An emission inventory of livestock-related bioaerosols for Lower Saxony, Germany. Atmos. Environ., 38: 6565-6581.

²⁰⁷ BILDORFF B., SCHOLHOLTER J.L., CLAUSSEN K., PULZ M., NOWAK D., and RADON K., 2012: „MRSA-ST 398 in livestock farmers and neighbouring residents in rural area in Germany. Epidemiol. Infect. 140, 1800 -1808.

²⁰⁸ RESET Verbund - Resistenzen bei Tier und Mensch - gemeinsame Forschung in Deutschland: http://www.bfr.bund.de/de/reset_verbund_resistenzen_bei_tier_und_mensch_gemeinsame_forschung_in_deutschland-127971.html.

²⁰⁹ SCHULZ J., FRIESE A., KLEES S., TENHAGEN B.-A., FETSCH A., RÖSLER U., HARTUNG J., 2012: „Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.“; Appl. Environ. Microbiol. Vol. 78 no. 16. p. 5666-5671.

²¹⁰ FRIESE A., SCHULZ J., ZIMMERMANN K., TENHAGEN B.-A., FETSCH A., HARTUNG J., RÖSLER U., 2013: „Occurrence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey and Broiler Barns and Contamination of Air and Soil Surfaces in Their Vicinity.“; Appl. Environ. Microbiol. Vol. 79 no. 8, p. 2759-2766.

²¹¹ MARTIN E., GESSNER A., GÄRTNER A., JÄCKEL U., 2012: „Molekularbiologische Charakterisierung luftgetragener Bakterien in Emissionsproben aus Hähnchenmastanlagen“; Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, 72, Nr. 3, S.99 – 103.

wonnen. Da es für den kultivierungsabhängigen Nachweis antibiotikaresistenter Bakterien in Bioaerosolen bisher keine standardisierten Analysenvorschriften gibt, lieferte das Projekt darüber hinaus Hinweise über die Eignung kommerziell erhältlicher Selektivnährböden zur Bestimmung bestimmter Bakterienarten oder -gattungen in Umweltproben. Das Konzept und das methodische Vorgehen des Kooperationsprojektes und dessen wesentliche Inhalte wurden in der Zeitschrift Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft vorgestellt²¹². Die Ergebnisse des Projekts sind in²¹³ dargestellt und zeigen zusammengefasst, dass über die Kultivierung und Identifizierung gewonnener Reinkulturen nur an einem der acht untersuchten Hähnchenmastställe MRSA-Stämme nachgewiesen werden konnten. In der Abluft aller untersuchter Ställe, allerdings in nicht quantifizierbaren Konzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze, wurden dagegen gegenüber Trimethoprim und Sulfamethoxazol resistente *Enterococcus faecalis* Stämme nachgewiesen, die meistens auch gegenüber Tetracyclin und Clindamycin resistent waren. Keines dieser Isolate zeigte Resistenzen gegenüber dem Reserveantibiotikum Vancomycin. ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* oder multiresistente *Acinetobacter* Arten konnten in den Bioaerosolproben über den kultivierungsabhängigen Ansatz im Rahmen des Projektes nicht detektiert werden. Es ist somit wenig wahrscheinlich, dass der Luftpfad für die Ausbreitung resistenter *Enterococcus faecalis* bzw. *E. faecium* Stämme, multiresistenter *Acinetobacter spp.* und ESBL-bildender *Enterobacteriaceae* aus quantitativer Sicht eine bedeutende Rolle spielt.

Die molekularbiologischen Untersuchungen zur Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft bestätigten, dass es sich bei den Bakterien in den Bioaerosolen bei Hähnchenmastanlagen um sehr komplexe Gemische handelt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Gattung *Staphylococcus* als relevante Gruppe in den Emissionen zu finden ist, sondern auch die Gattungen *Brevibacterium*, *Lactobacillus*, *Jeotgalicoccus*, *Subdoligranulum*, *Brachybacterium* und *Corynebacterium* regelmäßig in den Proben vorkommen. Über die Eigenschaften eines Großteils der in der Abluft von Hähnchenmastanlagen auftretenden Bakterien liegen bisher nur sehr geringe Erkenntnisse vor. Dies verdeutlicht, dass eine Gesamtbewertung der Bioaerosolemmissionen aus solchen Anlagen derzeit noch nicht möglich ist.

²¹² GÄRTNER A., GESSNER A., MARTIN E., SCHNEIDER D. und JÄCKEL U., 2013.: „Emissionen aus der Hähnchenmast – Untersuchungen zur Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft und Antibiotikaresistenz – Teil 1: Konzept und methodisches Vorgehen“, Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 73, Nr. 9, S.372 – 374.

²¹³ GÄRTNER A., GESSNER A., MARTIN E., SCHNEIDER D. und JÄCKEL U., 2014: „Emissionen aus der Hähnchenmast – Untersuchungen zur Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft und Antibiotikaresistenz – Teil 2: Ergebnisse“, Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, Ausgabe 9/2014, S.377 – 383.

9. Strategien und Empfehlungen

9.1. Darstellung des geltenden Rechtsrahmens

Die Antibiotikaaanwendung in der Tiermedizin ist in Deutschland im Gegensatz zur Humanmedizin rechtlich stark reglementiert. Antibiotika sind gemäß § 48 AMG und der Arzneimittelverschreibungsverordnung verschreibungspflichtige Arzneimittel. Der Tierarzt darf sie nur für von ihm behandelte Tiere abgeben bzw. bei diesen anwenden (§ 56a AMG). Das Anwendungsgebiet und die Menge müssen hierbei dem Stand der veterinärmedizinischen Wissenschaft entsprechen. Gemäß der §§ 57,57a und 58 des AMG dürfen Tierhalter Arzneimittel für ihre Tiere nur nach Verschreibung oder unmittelbar durch ihre Tierärzte erhalten, wenn sich die erkrankten Tiere bei diesen Tierärzten in Behandlung befinden. Arzneimittel sind nur nach tierärztlicher Behandlungsanweisung für den betreffenden Fall anzuwenden.²¹⁴

Die Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) verpflichtet Tierärzte in § 1a nach den Regeln der Veterinärmedizinischen Wissenschaft zu handeln.²¹⁵ Zudem regelt sie in § 12 die Abgabe von Arzneimitteln an Tierhalter. Hiernach dürfen Arzneimittel nur im Rahmen einer ordnungsgemäßen Behandlung abgegeben werden. Eine ordnungsgemäße Behandlung liegt insbesondere dann vor, wenn nach den Regeln der tierärztlichen Wissenschaft Tiere oder der Tierbestand in einem angemessenem Umfang untersucht und die Anwendung der Arzneimittel sowie der Behandlungserfolg vom Tierarzt kontrolliert werden.

Regeln zur tiermedizinischen Wissenschaft in Bezug auf Antibiotika wurden z.B. von der Bundestierärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Veterinärbeamten erstmals im Jahre 2000 in den Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln veröffentlicht und zuletzt 2010 überarbeitet.²¹⁶ Jeder in Deutschland praktizierende Tierarzt ist gehalten, diesen Leitlinien nachzukommen. Antibiotika dürfen demnach nur angewendet werden, wenn „belegt oder mit Sicherheit anzunehmen ist, dass der bei den zu behandelnden Tieren oder im Bestand zu bekämpfende bakterielle Erreger gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum empfindlich ist. Ein Einsatz ist deshalb nur therapeutisch und metaphylaktisch zu vertreten. Prophylaxe bei gesunden (nicht infizierten) Tieren ist – von begründeten Einzelfällen abgesehen - zu vermeiden.

²¹⁴ Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Ausfertigungsdatum: 24.08.1976; neu gefasst durch Bek. V. 12.12.2005 I 3394; Zuletzt geändert durch Art. 2a G v. 27.3.2014 I 261.

²¹⁵ Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV), Ausfertigungsdatum: 31.07.1975, Vollzitat: „Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der Fassung der Bekanntmachung vom 8.Juli 2009 (BGBl. I S. 1760)“; Neugefasst durch Bek. V. 8.7.2009 I 1760.

²¹⁶ Bundestierärztekammer, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz, 2010: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen.

Falls nur einzelne Tiere eines Bestandes Krankheitssymptome zeigen, muss für eine metaphylaktische Anwendung von Antibiotika²¹⁷ zumindest belegt sein, dass ein entsprechender Infektionserreger bei den noch symptomlosen Tieren des Bestandes zu erwarten ist, und dass diese Tiere in Kürze erkranken werden.“²¹⁸

„Eine Prophylaxe ist nur in besonders begründeten Ausnahmefällen vertretbar, z.B. in Verbindung mit einer Operation oder bei immunsupprimierten Patienten.“²¹⁹ In der Tiermedizin sollte eine Erregerbestimmung und ein geeignetes Antibiogramm zur Bestätigung der Empfindlichkeit des Erregers auf das eingesetzte Medikament bei antibiotischen Behandlungen erstellt werden.

Ein Antibiogramm ist insbesondere durchzuführen wenn:

- ein Wechsel des Antibiotikums im Verlauf einer Therapie aufgrund eines nicht ausreichenden Behandlungserfolges erforderlich ist,
- Tiergruppen wiederholt oder längerfristig mit Antibiotika behandelt werden,
- Antibiotika in Kombination mit verschiedenen Wirkstoffen für eine Indikation verabreicht werden oder
- abweichend der Zulassungsbedingungen im Rahmen einer Umwidmung mit Antibiotika gearbeitet wird.

Ist eine Behandlung vor Erhalt des Antibiotogramms erforderlich, muss für jedes Antibiotikum die aktuelle Resistenzlage der zu behandelnden Bakterien beachtet werden. „Hierbei sind sowohl betriebsspezifische als auch über den Betrieb hinausgehende (regionale) Informationen einzubeziehen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass es bei bestimmten Wirkstoffen zu einer raschen Resistenzentwicklung kommen kann, während sie bei anderen langsamer verläuft.“²²⁰

Als weitere Orientierung im Umgang mit Antibiotika sollte von Tierärzten und Tierhaltern der Leitfaden „Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Trinkwasser“ des BMEL berücksichtigt werden.

Die orale Anwendung von Arzneimitteln erfolgt über das Futter, das Tränkwasser oder seltener auch durch Anwendung von Fütterungsarzneimitteln. Bei der Behandlung von Tiergruppen, wie

²¹⁷ Unter Metaphylaxe versteht man in der Tiermedizin, eine „Therapie in größeren Tierherden, in denen bei Behandlungsnotwendigkeit haltungstechnikbedingt jedes Tier unabhängig von der Behandlungswürdigkeit erreicht wird.“ „Medikamente werden über das Futter oder das Trinkwasser verabreicht und erreichen so jedes Tier eines bestimmten Haltungssystems. Der Einsatz wirksamer Medikamente erfolgt zu einem Zeitpunkt, da ein Bestand bereits mit einem Erreger infiziert ist, einzelne Tiere eventuell bereits erkrankt sind, der Hauptschaden jedoch noch nicht eingetreten ist.“ WIESNER E. und RIBBECK R., 2000: Lexikon der Veterinärmedizin; 4., völlig neu bearbeitete Auflage; Enke Verlag Stuttgart).

²¹⁸ Bundestierärztekammer, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz, 2010: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen, S. 4.

²¹⁹ Bundestierärztekammer, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz, 2010: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen, S. 4.

²²⁰ Bundestierärztekammer, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz, 2010: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen, Anhang, Kriterien für die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums, 2. , S. 9.

es im Nutztierbereich häufig vorkommt, ist diese Form der Therapie bei nicht sachgemäßer Anwendung mit beträchtlichen Risiken verbunden. Häufig wird die Wirksamkeit der Arzneimittelanwendung beeinträchtigt, die Gefahr des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigt, und die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen wird gefördert bzw. kann die Qualität von Lebensmitteln tierischer Herkunft negativ beeinflussen. Diese Risiken lassen sich jedoch minimieren. Der Leitfaden stellt die Prinzipien dieser Risikominimierung dar und verdeutlicht die Anforderung nach § 12a TÄHAV, wonach sich der Tierarzt im Falle der Abgabe von Arzneimitteln von der Möglichkeit der ordnungsgemäßen Anwendung durch den Tierhalter zu vergewissern hat. Die Verpflichtungen des Tierhalters ergeben sich insbesondere aus den §§ 57a und 58 des AMG.

Oral anzuwendende Fertigarzneimittel und Fütterungsarzneimittel sind grundsätzlich entsprechend der Kennzeichnung und Packungsbeilage anzuwenden. Abweichungen sind nur dann möglich, wenn das Behandlungsziel nicht anders erreicht werden kann, rechtliche Vorgaben dem nicht entgegenstehen und sie ausschließlich durch den behandelnden Tierarzt veranlasst werden.

Bei jeder Behandlung von Tieren mit Arzneimitteln ist die Vermeidung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu bedenken. Der behandelnde Tierarzt entscheidet im Einzelfall, ob eine parenterale oder eine orale Behandlung oder eine Kombination aus beiden Behandlungsformen notwendig ist.

Er entscheidet ebenso aufgrund der Merkmale der jeweiligen Arzneimittel, der Zulassungsbedingungen und der Verhältnisse im Betrieb, orale Therapie (Fertigarzneimittel über das Futter oder das Trinkwasser, Fütterungsarzneimittel) in dem aktuellen Fall anzuwenden. Hierbei muss er auch das ggf. vorhandene, betriebsindividuelle Risikomanagementkonzept des Tierhalters berücksichtigen.²²¹

Bezüglich des Umgangs mit Leitfäden und Leitlinien ist jedoch immer zu beachten, dass es sich hierbei nicht um Rechtsvorschriften handelt. Die DART²²² sieht als eine Ursache für das Steigen bestimmter Resistenzraten die inkonsequente Anwendung von Empfehlungen und Leitlinien. So ist „nicht nur die Einführung, sondern auch die Einhaltung und die Evaluierung der Anwendung von Empfehlungen und Leitlinien notwendig.“²²³

Die Surveillance von Antibiotika in der Tiermedizin erfolgt anhand der Auswertung von Antibiotikaabgabemengen der Großhändler und pharmazeutischer Unternehmen. Die Rechtsgrundlage

²²¹ BMEL, Mai 2014: Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Wasser.

²²² DART: Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie.

²²³ Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, April 2011: Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie; 4.1.3 Empfehlungen und Leitlinien zur Verhütung und Bekämpfung von Antibiotika – Resistenzen, S. 24-25.

findet sich in der EU Richtlinie 2001/82/EG in Artikel 27 sowie national im AMG und DIMDI – Arzneimittelverordnung²²⁴.

9.2. Das Antibiotika-Minimierungskonzept nach der 16. AMG-Novelle

Am 01. April 2014 trat die 16. AMG-Novelle in Kraft. "Ziel des Gesetzes ist es, Maßnahmen zu treffen, die darauf gerichtet sind, den Einsatz von Antibiotika bei der Haltung von Tieren zu reduzieren, den sorgfältigen Einsatz und verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika zur Behandlung von erkrankten Tieren zu fördern und zu verbessern, um das Risiko der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu begrenzen sowie der Überwachung eine effektivere Aufgabenwahrnehmung, insbesondere im Tierhaltungsbetrieb, zu ermöglichen" (Bundsrats-Drucksache 17/11293; Begründung). Durch diese Gesetzesänderung sind nun die Halter von Masttieren (Schweinen, Rindern, Hähnchen und Puten) verpflichtet, den Einsatz von Antibiotika bei den Tieren in ihrem Bestand an die Behörde bzw. eine staatliche Datenbank zu melden. Aus diesen Meldungen kann somit abgeleitet werden, wie häufig die Tiere in bestimmten Zeiträumen im Durchschnitt mit Antibiotika behandelt wurden (Therapiehäufigkeit).

Betriebe, in denen Tiere überdurchschnittlich häufig behandelt wurden, sind nun verpflichtet, zusammen mit dem bestandsbetreuenden Tierarzt den Grund des erhöhten Antibiotikaeinsatzes zu ermitteln und gezielte Strategien zu entwerfen, um diesen zu senken. In bestimmten Fällen ist ein Plan mit Maßnahmen zur Verringerung des Antibiotikaverbrauches zu erstellen und der zuständigen Behörde zu übermitteln.

Die Behörde kann gegenüber dem Betrieb neben der Überprüfung und ggf. erforderlichen Erweiterung des erstellten Maßnahmenplanes weitere Anordnungen treffen, um die Therapiehäufigkeit zu senken. Hierzu gehören Auflagen zu Impfprogrammen und zur Haltung der Tiere, vor allem hinsichtlich Fütterung, Hygiene sowie Art und Weise der Mast (u. a. Mastdauer, Ausstattung und Einrichtung der Ställe, Besatzdichte).

Werden die anhand der Therapiedichte bundesweit erstellten Kennzahlen wiederholt überschritten, kann die Behörde zudem anordnen, dass die Antibiotikabehandlung in entsprechenden Betrieben nur durch einen Tierarzt durchgeführt wird. Befolgt der Tierhalter die Anordnungen nicht und überschreitet gleichzeitig wiederholt die Kennzahl 2, kann die Behörde das befristete Ruhen der Tierhaltung anordnen.²²⁵

Der strategische Ansatz der 16. AMG-Novelle liegt in der kontinuierlichen Reduktion der Therapiehäufigkeit, da für jeden Erfassungszeitraum erneut 25% der meldepflichtigen Betriebe mit

²²⁴ Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung - DIMDI-AMV).

²²⁵ § 58d, AMG.

ihrem betriebsindividuellen Wert die Kennzahl 2 überschreiten. Zudem sollen die Dosisbezogenen Angaben es erlauben, internationale Vergleiche mit den Staaten vornehmen zu können, die auf Kennzahlen in Form der täglichen Tagesdosen setzen.

Vermisst wird im Rechtsrahmen nach wie vor die Festlegung eines Reduktionsziels. Der erste Durchgang der Datenerhebung lässt erkennen, dass zumindest in Nordrhein-Westfalen der überwiegende Teil der Betriebe mit Mastgeflügelhaltung durch die geltenden Bagatellgrenzen, bis zu der eine Meldung stattgefundener Antibiotikagaben nicht erforderlich ist, aus der Berichtspflicht herausfällt. NRW wird sich deshalb weiterhin für eine Senkung der Bagatellgrenzen einsetzen.

Bei der Weiterentwicklung des Arzneimittelrechts wird das Augenmerk u. a. darauf zu legen sein, wie Anreize zum Verkauf oder der sonstigen Abgabe von Antibiotika vermieden bzw. beseitigt werden können. Ein Anreiz besteht zweifellos im tierärztlichen Dispensierrecht, da der mit Arzneimitteln erzielte Umsatz einen erheblichen Anteil am Gesamtumsatz insbesondere in den tierärztlichen Nutztierpraxen hat. In Dänemark war die Abschaffung des Dispensierrechts ein zentraler Baustein des dortigen Antibiotika-Minimierungskonzepts. In Deutschland überwiegt derzeit (noch) die Auffassung, dass die Auswirkungen der Abschaffung des Dispensierrechts auf den Antibiotika-Einsatz bei Tieren zu vernachlässigen seien. Um so wichtiger ist es, die unbestrittenen Verkaufsanreize auf anderen Wegen, wie z. B. einer Einflussnahme auf die Einkaufs- und Verkaufspreise, zu beseitigen oder zumindest deutlich zu beschneiden.

Da zu befürchten steht, dass zur Mengeneinsparung von Antibiotika bei tierärztlichen Verordnungen zunehmend auf "kritische" Antibiotika zurück gegriffen wird, die vornehmlich der Humanmedizin vorbehalten bleiben sollen, sind auch hier geeignete Schritte einzuleiten. Diese können bis zu einem Anwendungsverbot solcher Antibiotikagruppen in der Tiermedizin reichen, die von humanmedizinischer Seite als essenziell deklariert werden.

9.3. Nutzung der Erkenntnisse zu Biofilmen in Tränkwassersystemen

Im Jahr 2012 wurde vom LANUV eine Erhebung in Geflügelmastbetrieben (Hähnchen/Puten) durchgeführt. Im Rahmen dieser Erhebung wurden Tränkwasserproben entnommen und auf Rückstände antimikrobiell wirksamer Substanzen untersucht. In 62% der insgesamt 42 überprüften Ställe wurden Rückstände bis zu 1085 Tage nach letzter Behandlung gefunden. Zusätzlich konnten in den Tränkwasserproben bis zu 7 verschiedene Wirkstoffe nachgewiesen wer-

den. In vier Betrieben waren die Rückstände bis zu 122 Tage nach letztem Antibiotikaeinsatz quantitativ messbar.²²⁶

Diese Ergebnisse machen eine Anpassung des Rechtsrahmens erforderlich, um dem Problem der Biofilme in Tränkwassersystemen wirksam zu begegnen.

9.4. Beispiele zur Verbesserung der Tiergesundheit in der Nutztierhaltung

Es bestehen Forschungsvorhaben und Neuentwicklungen, die sich durch alternative Haltungsbedingungen für eine bessere Tiergesundheit auszeichnen und somit den Arzneimittel-einsatz reduzieren sollen.

So ist beispielsweise bekannt, dass Schlachtschweine zum Teil erhebliche Lungenschäden aufweisen. Aus Erhebungen an süddeutschen Schlachthöfen ergaben sich 77 bis 95% veränderte Lungen bei Schlachtschweinen. Eine der wichtigsten Ursachen ist der Ammoniakgehalt der Stallluft. Ammoniak entsteht durch einen mikrobiellen Abbauprozess aus dem Harnstoff des Harns, sofern Kot als weiteres Substrat für die Mikroorganismen zur Verfügung steht. Es wird vermutet, dass durch die Trennung von Kot und Harn und den kontinuierlichen Abfluss des Harns aus dem Stall eine deutliche Senkung der Ammoniakbelastung der Stallluft und damit eine deutliche Verbesserung der Lungengesundheit erreicht werden kann. Durch die Entwicklung der sog. Dreiflächenbucht mit planbefestigtem Liegekessel sowie einem perforiertem Ausscheidungsbereich lässt sich die Ammoniakproduktion im Stall drastisch reduzieren.

Durch die Neuentwicklung eines Entmistungssystems soll eine Kot- und Harntrennung erfolgen, dadurch die Lungengesundheit der Schweine gefördert und somit auch der Antibiotikaeinsatz bzw. die daraus entstehenden Resistenzen minimiert werden.²²⁷

Landwirtschaftliche Nutztiere werden auf engstem Raum gehalten in zumeist strukturarmer Umgebung. Dadurch entsteht Stress und die Tiere entwickeln Verhaltensstörungen. Außerdem sind die Ställe oftmals so gestaltet, dass von den Tieren gefordert wird, sich den Haltungsbedingungen anzupassen. Richtig wäre es jedoch genau umgekehrt: die Haltungsbedingungen müssen den Bedürfnissen der Tiere angepasst sein.

Wichtige Initiativen der NRW-Landesregierung, wie etwa die Bundesratsinitiativen zur Änderung der Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung – Puten und Schweine - zielen daher darauf ab, die

²²⁶ LANUV NRW, FB 81, 2012: Fachbericht I Untersuchung von Tränkwasser aus Hühner- und Putenmastställen auf Rückstände von Antibiotika

²²⁷ BbT, April 2013: Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle: Überlegungen zum Thema Ammoniak in und aus der Tierhaltung.

Haltungsbedingungen in den Ställen zu verbessern, die Umgebung besser zu strukturieren und vor allem, den Tieren mehr Platz zu geben.

Stress lässt die Tiere auch anfälliger gegenüber Krankheiten und Infektionserregern werden. Dies ist eine der wesentlichen Ursachen für den übermäßigen Arzneimitteleinsatz vor allem in der konventionellen Schweine- und Geflügelmast.

Als weiterer wichtiger Faktor kommt aber auch die Fütterung hinzu. Landwirtschaftliche Nutztiere werden mit hochkalorischem, strukturarmem Futter gefüttert, um hohe Leistungen zu erzielen. Der Mangel an Strukturfutter, welches zur Stabilisierung der Darmgesundheit der Tiere beiträgt, führt zu Instabilitäten im Verdauungstrakt; es kommt zu Fehlverdauungen und es entstehen unerwünschte Stoffwechselprodukte, die die Blutgefäße in der Endstromwand schädigen. Beim **Schwein** wird dies durch Fehler im Tränkemanagement weiter verschärft. Beim **Geflügel** kommt es vergleichbar zu Störungen in der Blutversorgung u.a. des Federkielfollikels mit der Folge, dass dieser erschlafft und dann die Federn ausfallen. Federverlust aufgrund von derartigen entzündlichen Hautschäden ist eine der Hauptursachen für Gefiederschäden beim Geflügel, denn eine Pute oder eine Legehähne mit (üblicherweise) gekürztem Schnabel wäre anatomisch nicht in der Lage, eine intakte Feder zu ziehen. Ein Federverlust ist daher immer ein Zeichen für eine primäre Vorschädigung des Federkielfollikels.

Beim Geflügel kommt es in Folge der Stoffwechselschlacken außerdem zu Entzündungsprozessen in der Unterhaut, die - vergleichbar mit dem Mückenstich beim Menschen - Juckreiz auslösen. So ist es erklärlich, dass die Tiere das gegenseitige Bepicken bis zur Selbstaufgabe erdulden. Somit ist auch das Federfressen eine Folge der Magen-Darm-Instabilität und Ausdruck des Strebens der Tiere nach „Bedarfsdeckung“.

Gelingt es, diese Stoffwechselimbalance zu stabilisieren, wirkt sich dies insgesamt günstig auf Wohlbefinden und Gesundheit der Tiere ("Fitness") aus mit der Folge, dass diese generell dann auch weniger Arzneimittel brauchen. Bei der Pute werden einer LANUV-Studie aus 2014 zufolge ca. 70% aller Antibiotika nur für die Behandlung von „Darm-Instabilitäten“ eingesetzt; beim Schwein sind es etwa 60% der Antibiotika. Hier besteht also ein hohes Einsparpotenzial. Dieser stoffwechselbasierte Ansatz, auch „Fitness-Konzept“ genannt, wurde wesentlich von Nordrhein-Westfalen entwickelt und wird auch weiterhin vorangebracht. Bei entsprechender Sichtung der wissenschaftlichen Datenlage finden sich bereits zahlreiche Hinweise hierzu, die es entsprechend einzuordnen und zu entwickeln gilt.

Das "Fitnesskonzept" entfaltet insofern positive Effekte auf gesundheitspolitisch wichtige Konfliktbereiche (Antibiotika-Einsatz und -resistenzen, Arzneimittelrückstände in der Gülle, Keime in der Abluft von Tierhaltungsanlagen) und vor allem: es ist die zentrale Stellschraube auch für die

Lösung des tierschutzrechtlichen Problems der sogenannten zootechnischen Eingriffe (Schnabelkürzen beim Geflügel und Kürzen des Schweineschwanzes bei Ferkeln).

Ein Beispiel für die Umsetzung solcher Konzepte in der Praxis bietet das Kikok-Programm bei Masthähnchen (www.borgmeier.com/kikok), wo durch eine niedrigere Besatzdichte, eine längere Mastdauer, ein anderes Futterregime mit weniger Fett und Protein und die daraus resultierende bessere Herdengesundheit ein Verzicht auf Antibiotikagaben ermöglicht wird. In die gleiche Richtung geht das Konzept der ökologischen Tierhaltung.

9.5. Impfprogramme

Zur Verbesserung der Tiergesundheit und zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes und indirekt auch der damit verbundenen Resistenzentwicklung, setzen immer mehr Tierarztpraxen und Tierhalter vorsorglich Impfungen ein.

Tierimpfstoffe haben somit auch einen den Verbraucherschutz unterstützenden Effekt.

Die zunehmende Komplexität von Erkrankungen im Nutztierbereich erfordert allerdings ein systematisches Vorgehen bei der Erstellung von Impfprogrammen im Bestand. Grundlage für die Erstellung ist eine umfassende Bestandsdiagnostik, mit sorgfältiger klinische Untersuchung und gegebenenfalls unterstützenden labordiagnostische Maßnahmen.

Beim Friedrich-Löffler-Institut ist eine Ständige Impfkommision Veterinärmedizin mit Inkrafttreten des Tiergesundheitsgesetzes zum 01.05.2014 eingerichtet worden. Sie gibt Empfehlungen zur Durchführung von Impfungen.²²⁸ Zudem prüft und bewertet sie Fragen im Zusammenhang mit Impfungen von Tieren, insbesondere zu Kreuzimmunitäten und berät die Bundesregierung zu Fragen im Zusammenhang mit Impfungen von Tieren.²²⁹

²²⁸ Gesetz zur Vorbeugung vor und Bekämpfung von Tierseuchen (TierGesG) vom 22. Mai 2013. § 27

²²⁹ Verordnung über die Ständige Impfkommision Veterinärmedizin (StlKoVetV) V.v. 05.05.2015 BGBl. I S. 678

10. Fazit und Ausblick

Die Problematik multiresistenter Erreger sowie der Mangel an Neuentwicklungen im Bereich der Antiinfektiva wird in den kommenden Jahren auch in Deutschland weiterhin ein Problem bleiben. Vor diesem Hintergrund sind besondere Anstrengungen im Rahmen der Infektionsprävention notwendig. Insbesondere die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu Hygienemaßnahmen in medizinischen Einrichtungen bzgl. multiresistenter Erreger wie MRSA bzw. MRGN sind dabei zu beachten. In den nächsten Jahren werden gemäß den aktuellen Daten aus der Literatur MRGN- und *Clostridium difficile*-Infektionen vermehrt zu einer infektiologischen Herausforderung werden. Diese Entwicklung ist v.a. deswegen problematisch, da für MRGN deutlich weniger Spielraum für eine Antibiotikatherapie zur Verfügung steht als z.B. zur Behandlung der meisten Infektionen mit MRSA. Das Konzept des „Antibiotic Stewardship“ bzw. die rationale Antibiotikatherapie muss eine weitere, tragende Säule zur Vermeidung der Selektion multiresistenter Erreger insbesondere vor dem Hintergrund mangelnder Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Antiinfektiva sein. Dazu sind die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften (z.B. AWMF, DGI bzw. DGHM) zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) neue Impulse bzw. eine neue Dynamik auf dem Gebiet der rationalen Antibiotikatherapie erzeugen kann. Analog zu den Empfehlungen der KRINKO werden auch die ART-Empfehlungen durch Ihre gesetzliche Grundlage besondere Bindungswirkung entfalten. Auch die Befassung mit KRINKO-Empfehlungen innerhalb regionaler Netzwerk-Aktivitäten hat sich als ausgesprochen konstruktiv erwiesen (z.B. Maßnahmenbündel gegen MRSA, die bereits im Jahr 1999 bzw. 2008 publiziert wurden, deren Umsetzung in der Praxis durch die regionale Netzwerkarbeit angestoßen wurde).

Die Ziele der DART-Strategie in Deutschland von 2008 bis 2013 sollten grundsätzlich fortgeschrieben bzw. die Strategie verstetigt werden. Zu diesem Zweck wurde im Mai 2015 die DART 2020 verabschiedet. Dies umfasst einerseits die Instrumente der Surveillance (z.B. ARS oder ADKA-if), der Sicherstellung von Diagnostik, der Aus- und Weiterbildung medizinisch Tätiger sowohl im Bereich der Hygiene und Infektionsprävention, als auch der rationalen Antibiotikatherapie. Weiterhin sollte die lokale, regionale, nationale sowie internationale Kooperation im Kampf gegen multiresistente Erreger vorangebracht werden, da multiresistente Erreger auch ein grenzüberschreitendes Problem sind. Regionale Aspekte sollten auch weiterhin durch die MRE-Netzwerke berücksichtigt werden, wie bereits seit 2005 in NRW erfolgreich umgesetzt. Gleiches gilt für wissenschaftliche Projekte, aus denen Innovationen (z.B. neue Antiinfektiva) entwickelt werden können. Zusätzlich sind weiterhin Aufklärungskampagnen notwendig, die die Problematik sowohl der Allgemeinbevölkerung als auch dem medizinischen Personal vermitteln. Die Fortschritte der Innovative Medicines Initiative (IMI) und des Nachfolgeprojektes Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) in Europa sollten auch weiterhin beobachtet bzw. gefördert werden.

Projekte wie COMBACTE bzw. New Drugs for Bad Bugs können in dieser Initiative Beiträge zur Neuentwicklung von Antiinfektiva leisten. Gleiches gilt für die 10 × '20 Initiative der Infectious Diseases Society of America (IDSA) in den USA, durch die bis 2020 zehn neue Antibiotika entwickelt werden sollen. Letztlich sind vier Aspekte im Kampf gegen multiresistente Erreger vor dem Hintergrund weniger neu entwickelter Antibiotika prioritär.

1) Rationaler Einsatz von Antibiotika (Antibiotic Stewardship). Dadurch wird die Verbesserung der Behandlung und bei konsequenter Hygiene die Verhinderung der Ausbreitung von MRE sowie letztlich eine Reduktion von Behandlungskosten erreicht.

2) Konsequente Umsetzung von Hygienemaßnahmen (z.B. KRINKO-Empfehlungen). Dadurch würden Morbidität und Letalität gesenkt. Zusätzliches Leid der Patientinnen und Patienten sowie der Angehörigen würde verhindert.

3) Aufklärungsarbeit sowohl im gesellschaftlichen wie auch medizinischen Bereich zur rationalen Antibiotikatherapie, zur Thematik Hygiene und zum Umgang mit Personen bzw. Patientinnen und Patienten, die mit MRE besiedelt sind.

4) Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in Deutschland wird die Zahl der älteren Patientinnen und Patienten, die z.T. dauerhaft pflegebedürftig sind, zunehmen. Sie sind in diesem Zusammenhang anfälliger für Infektionen mit MRE. Die Personalengpässe in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen bestehen schon heute und verschärfen die Probleme im Rahmen der Umsetzung von Hygienemaßnahmen („Hygiene-Compliance“). Ein zukünftiger Fachpersonalmangel im medizinischen Sektor würde diese Entwicklung verstärken. Ein Diskurs über diese möglichen Entwicklungen sollte geführt werden und entsprechende Lösungsansätze erarbeitet werden. Konsequente durchgeführte Hygienemaßnahmen durch ausreichendes und qualifiziertes Personal in den medizinischen Einrichtungen sind auch zukünftig ein entscheidender Faktor, um nosokomiale Infektionen zu vermeiden.

Auch in der Veterinärmedizin müssen die bisher getroffenen Maßnahmen zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes von Seiten der Wirtschaft, Landwirtschaft und der Tierärzteschaft konsequent umgesetzt werden. Diese Maßnahmen werden durch Kontrollen der zuständigen Behörden begleitet.

Alle in diesem Sachstandsbericht vorgestellten Resistenzdaten und –trends dienen der Risikobewertung des bundesweiten Antibiotikaeinsatzes. Insbesondere im Hinblick auf die Überwachung des Einsatzes bei landwirtschaftlichen Nutztieren und zur Früherkennung der Entwicklung von Resistenzen sowie deren Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier müssen Maßnahmen zur Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes getroffen werden.

Das Ziel ist es, den Antibiotikaeinsatz zu minimieren und durch Verbesserung der Prophylaxe und Hygiene auf eine Reduktion von Krankheiten hinzuwirken. So soll eine Resistenzsituation

erreicht werden, die den wirksamen Einsatz von Antibiotika im Bedarfsfall bei der Therapie nicht gefährdet.

Antibiotikaresistenzen nehmen stetig zu, insbesondere bei Masthähnchen, Mastputen, Mastkälbern und Mastschweinen. Unter anderem können über die Lebensmittelkette Zoonoseerreger und kommensale *E. coli* Bakterien zum Endverbraucher gelangen. Bei schlechter Küchenhygiene kann eine Übertragung auf den Verbraucher erfolgen.

Die 16. AMG-Novelle erlaubt die genaue Auswertung des Verbrauchs von Antibiotika in Mastbeständen von Hühnern, Puten, Schweinen und Rindern und bietet den zuständigen Behörden umfangreiche Eingriffsmöglichkeiten, um Betriebe mit hohem Antibiotikaverbrauch zu maßregeln.

Die Auswirkung auf die Verbrauchsmenge an Antibiotika und das Resistenzverhalten der Erreger bleibt abzuwarten. Ein wichtiger Baustein bei der Verminderung des Antibiotikaverbrauchs in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung ist ein hoher Tiergesundheitsstatus. Dies betrifft die gesamte Produktionskette der tierischen Veredelung und setzt bereits bei den Tierzuchtunternehmen an. Züchterische Einflussnahme darf nicht nur eine Steigerung der Produktionsdaten zum Ziel haben, sondern muss mehr als bisher auf Tierwohl und gesundheitliche Stabilität ("Fitness") der Tiere ausgerichtet sein.

Daneben ist vor allem auch die Ausgestaltung der Haltungsbedingungen ein wichtiger Schlüssel hin zu mehr Tiergesundheit und weniger Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung. Die Haltungsbedingungen müssen den Bedürfnissen der Tiere angepasst sein und nicht umgekehrt, wie es derzeit oftmals der Fall ist. Adäquate Haltungsbedingungen, mehr Platz für die einzelnen Tiere und vor allem eine stärkere Strukturierung und mehr Abwechslung in den Ställen sind für das Wohlbefinden der Tiere ebenso essenziell wie eine bedarfs- und verhaltensgerechte Fütterung.

Haltungsbedingungen, Tierzucht und Tiergesundheit stehen somit in unmittelbaren Wechselbeziehungen untereinander. Die Berücksichtigung dieser Wechselwirkungen ist für einen nachhaltigen Rückgang des Arzneimittelverbrauchs in der Nutztierhaltung unabdingbar. Die ersten Weichen hierfür sind gestellt.

Anhang I

Resistenzvorkommen bei lebensmittelliefernden Tieren

Rind

Anhand der GERM-Vet²³⁰ Studie von 2011 wurden 73 Isolate der Spezies *Pasteurella multocida* und 33 Isolate der *Mannheimia haemolytica* beim Rind nachgewiesen. Beide Bakterien spielen bei Erkrankungen des Respirationstraktes eine wichtige Rolle. Bei den gefundenen Isolaten wurde ein niedriges Resistenzniveau festgestellt. Für die antimikrobiellen Wirkstoffe Spectinomycin (9,5%) und Tetracyclin (12,5%) wurden bei *Pasteurella multocida* Resistenzen festgestellt. Die untersuchten Isolate von *Mannheimia haemolytica* wiesen für Tetracycline Resistenzraten von 13% auf. Bezüglich Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Enrofloxacin, Gentamicin, Tilmicosin und Tulathromycin wurden keine resistenten Isolate gefunden.²³¹

Staphylococcen, *Streptococcen* sowie *Escherichia coli*, gelten als häufigste Mastitiserreger des Rindes. In der GERM-Vet Studie von 2011 zeigte sich *Staphylococcus aureus* als hochempfindlich gegenüber den gängigen Cephalosporinen. Ein leichter Rückgang wurde in der Empfindlichkeit für die antimikrobiellen Wirkstoffe Ampicillin (14%) und Penicillin (13,7%) beobachtet. Bei den *Streptococcus*-Spezies wurde generell eine niedrige Resistenzlage ermittelt. Die Mehrzahl war gegenüber β -Lactamantibiotika empfindlich. Erhöhte, aber stabile Resistenzlagen ergaben sich bei *Streptococcen* für Erythromycin (10%) und Pirlimycin (18%). Für Tetracyclin (68%) und Gentamicin (83%) wurde eine erhöhte Resistenzsituation beschrieben. Insgesamt lagen die Resistenzraten der *Escherichia coli*-Mastitiserreger etwas höher als die bei *Streptococcus* spp. Aus der GERM-Vet Studie ergaben sich für Ampicillin (12,5%), Tetracyclin (11%) und Cephalothin (10%) eine zu erwartende Resistenzrate von $\geq 10\%$. Darüber hinaus zeigt die Entwicklung von Colistin einen vierfachen MHK_{90} -Anstieg von 0,25 mg/l auf 1 mg/l. Colistin wird allerdings nicht zur Mastitis-Behandlung beim Rind eingesetzt. Als weitere Mastitiserreger sind Enterococcen und Klebsiellen zu nennen. Die Resistenz der *Enterococcus*-Spezies gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen ist nur sehr gering, allein gegenüber Tetracyclin und Erythromycin ist eine Resistenz ausgeprägt. Bei den *Klebsiella*-Spezies ergeben sich naturgemäß hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin bzw. Penicillin. Die Empfindlichkeit gegenüber anderen Antibiotika ist hingegen auf einem gleichbleibend geringen Niveau.

Salmonellen sowie *Escherichia coli* sind in der Rinderzucht bedeutende Erreger von Enteritiden. Gegenüber *Salmonella enterica subspecies enterica* wurden in der GERM-Vet Studie von 2008

²³⁰ GERM-Vet-Studie vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Dezember 2012: Resistenzmonitoring GERM Vet - Resistenzdaten zu tierpathogenen Bakterien.

²³¹ HEIDEMANN K., KASPAR H., LÜBKE-BECKER A., MANKERTZ J., RÖMER A., STEINACKER U., WALLMANN J. und WIELER L. H., 2012: Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere; BVL; GERMAP 2012, Antibiotika-Resistenz und – Verbrauch.

bis 2011 deutliche Resistenzen bei Ampicillin (49%) und Tetracyclin (48%) festgestellt. Daneben waren 23% der Isolate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent. Bei Cephalosporinen, Enrofloxacin und Gentamicin ergaben sich niedrigere Resistenzraten. Gegenüber Enteritiden verursachenden *Escherichia coli* lagen die höchsten Resistenzen bei Ampicillin (76-79%), Tetracyclin (68-75%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (48-52%). Für Gentamicin wurde von den Jahren 2009 bis 2011 ein Anstieg der Resistenz von 25% auf 40% beobachtet. Zusätzlich besteht ein Anstieg bei der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für die Wirkstoffe Colistin, Enrofloxacin sowie einige Cephalosporine der neueren Generation. Der Anstieg der MHK_{90} -Werte wird dabei als Hinweis auf das vermehrte Auftreten von ESBL-bildenden *E. coli* des Rindes gesehen.²³²

Schwein

Bedeutende Infektionserreger des Respirationstraktes beim Schwein sind vielfältiger als beim Rind und bestehen insbesondere aus *Pasteurellen*, *Actinobacillen*, *Streptococcen* und *Bordetellen*. *Pasteurella multocida* ist dabei der am häufigsten diagnostizierte Erreger. Das Resistenzniveau wurde in der GERMAP-Studie als niedrig klassifiziert. Nur Gentamicin (8%) und Tetracyclin (35%) zeigten eine Resistenzrate von über 5%. Die restlichen getesteten Wirkstoffe lagen durchweg bei Resistenzraten von unter 5%. Die Resistenzen verteilten sich recht unterschiedlich auf den verschiedenen Produktionsstufen (Ferkel, Läufer, Mastschwein). So lag die Resistenzrate für Gentamicin beim Ferkel bei 8%, beim Läufer bei 0% und beim Mastschwein bei 10%. Für Tetracyclin betrug die Resistenz für Isolate vom Ferkel 24%, bei Läufern 35% und bei Mastschweinen 43%. Bei Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Cephalothin und Tilmicosin ergaben sich für die Behandlung von *Pasteurella multocida* keinerlei Wirkungseinschränkungen. Zu Untersuchungen aus den Vorjahren ist aber ein deutlicher Anstieg der Resistenzen zu verzeichnen. Insbesondere bei Tetracyclin lag die Resistenzrate zwischen 2004 und 2005 noch bei 5-10%. Ähnlich verhält es sich für den MHK_{90} -Wert, der für Ampicillin 2005 bei 0,25 mg/l lag und sich bis 2010 vervierfacht (1 mg/l) hat. Im gleichen Verhältnis sind auch die Verabreichungsmengen von Colistin und Penicillin G angestiegen.

Actinobacillus pleuropneumoniae (APP) zeigte analog zum Erreger *Pasteurella multocida* die höchsten Resistenzen gegenüber Tetracyclin und Gentamicin. Die Daten zur Resistenzlage stammten dabei aus den Jahren 2009, 2010 und 2011 der GERM-Vet Studie und verzeichneten für Tetracyclin eine Resistenzerhöhung von 17% im Jahr 2009 auf 32% im Jahr 2011. Für Gentamicin lag die Resistenzrate 2009 bei 4% und 2011 bereits bei 17%. Zusätzlich zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden 2011 Resistenzen gegenüber Ceftiofur gefunden. Die anderen zur Behandlung eingesetzten antimikrobiellen Wirkstoffe (Amoxicillin/Clavulansäure, Florfenicol,

²³² HEIDEMANN K., KASPAR H., LÜBKE-BECKER A., MANKERTZ J., RÖMER A., STEINACKER U., WALLMANN J. und WIELER L. H., 2012: Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere.

Cefquinom und Enrofloxacin) erzeugten keine Resistenzen bzw. nur niedrige MHK_{90} -Werte. Der weltweit wichtigste Infektionserreger *Streptococcus suis* ist von seiner Resistenzlage für fast alle getesteten Antibiotika sensibel. Außer Tetracyclin (94%), Erythromycin (53%) und Gentamicin (57%, intermediär resistent) sind alle antimikrobiellen Wirkstoffe auf einem niedrigen Resistenzniveau gegenüber *Streptococcus suis*. Bei einer Infektion mit *Bordetella bronchiseptica* zeigten sich die Bakterien für viele β -Laktamantibiotika sensibel. Die Resistenzrate lag nach der GERM-Vet Studie aus 2011 für Florfenicol, Gentamicin und Tetracyclin bei unter 15%. Cephalothin zeigte daneben eine Resistenzhäufigkeit von bis zu 20%. Die Resistenzlage wurde im Vergleich zu früheren Studienjahren aber als stabil angesehen.

Bedeutende Enteritis-Erreger beim Schwein sind *Escherichia coli* und *Salmonella enterica subspecies enterica*. Gemäß der GERM-Vet Studie 2010 lagen für *E. coli*-Isolate hohe Resistenzraten auf allen Produktionsstufen vor. Gegenüber Tetracyclin zeigten sich Resistenzen in bis zu 79% der Fälle. Für Ampicillin lag die Resistenzrate bei bis zu 71% und Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei bis zu 56%. Cephalothin zeigte eine Resistenzhöhe bis zu 30%, analog zum Chloramphenicol, welches nicht mehr für die Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren zugelassen ist. Bei den antimikrobiellen Wirkstoffen Amoxicillin/Clavulansäure und Gentamicin ergaben sich nur für Isolate von Ferkeln Resistenzraten von über 10%. Darüber hinaus wurde über die MHK_{90} -Werte der Schluss gezogen, dass Apramycin und Spectinomycin keine Wirksamkeit besitzen. Aus dem gleichen Grund erscheint Colistin nur eingeschränkt wirksam. Die Resistenzsituation bei *Salmonella enterica subspecies enterica* verhält sich ähnlich zum Enteritis-Erreger *E. coli*. Die Resistenzraten waren für Ampicillin (78%) und Tetracyclin (80%) am höchsten. Chloramphenicol-Resistenzen verzeichneten bei *Salmonella enterica subspecies enterica* eine Rate von 30% und Trimethoprim/Sulfamethoxazol 26%. Für Colistin ist hier die Resistenzlage seit Jahren stabil und bei den neueren Cephalosporinen Cefquinom und Ceftiofur sowie Enrofloxacin ist kein Vorkommen von Resistenzen wahrscheinlich.²³³

Wirtschaftsgeflügel

Für die Gesamtpopulation an Geflügel wurden die höchsten Resistenzraten bezogen auf den Infektionserreger *Escherichia coli* für Ampicillin (35%) und Tetracyclin (28%) ermittelt. Enrofloxacin lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 17% und Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei 15% resistenter Stämme. Die Resistenzsituation war allerdings stark von den Produktionsstufen und den einzelnen Tierarten abhängig. So waren die Resistenzen beim Masthuhn mit 50% für Ampicillin und mit 33% für Tetracyclin höher als bei der Legehennen (22% bzw. 16%). Beim Truthuhn lagen hier die Resistenzen bei 43% (Ampicillin) bzw. 37% (Tetracyclin). Gegenüber Enrofloxacin ergaben sich Resistenzunterschiede zwischen 40,5% für das Masthuhn, 6% für die

²³³ HEIDEMANNS K., KASPAR H., LÜBKE-BECKER A., MANKERTZ J., RÖMER A., STEINACKER U., WALLMANN J. und WIELER L. H., 2012: Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere.

Legehennen, 16% für das Truthuhn und 38% für Wassergeflügel. Beim Wirtschaftsgeflügel wurden für *Staphylococcus aureus* in der GERM-Vet Studie hohe Resistenzen bei Penicillin G, Ampicillin und Erythromycin mit jeweils 73,5% gefunden. Eine weitere hohe Resistenzlage ergab sich darüber hinaus für Tetracyclin mit 76% der gefundenen Isolate. In den Vorjahren (2006/2007) lagen die Resistenzen gegenüber den aufgeführten antimikrobiellen Stoffen deutlich niedriger und verzeichneten teilweise einen Anstieg zwischen 20 bis 36,5%²³⁴ (vgl. Abbildung 23).

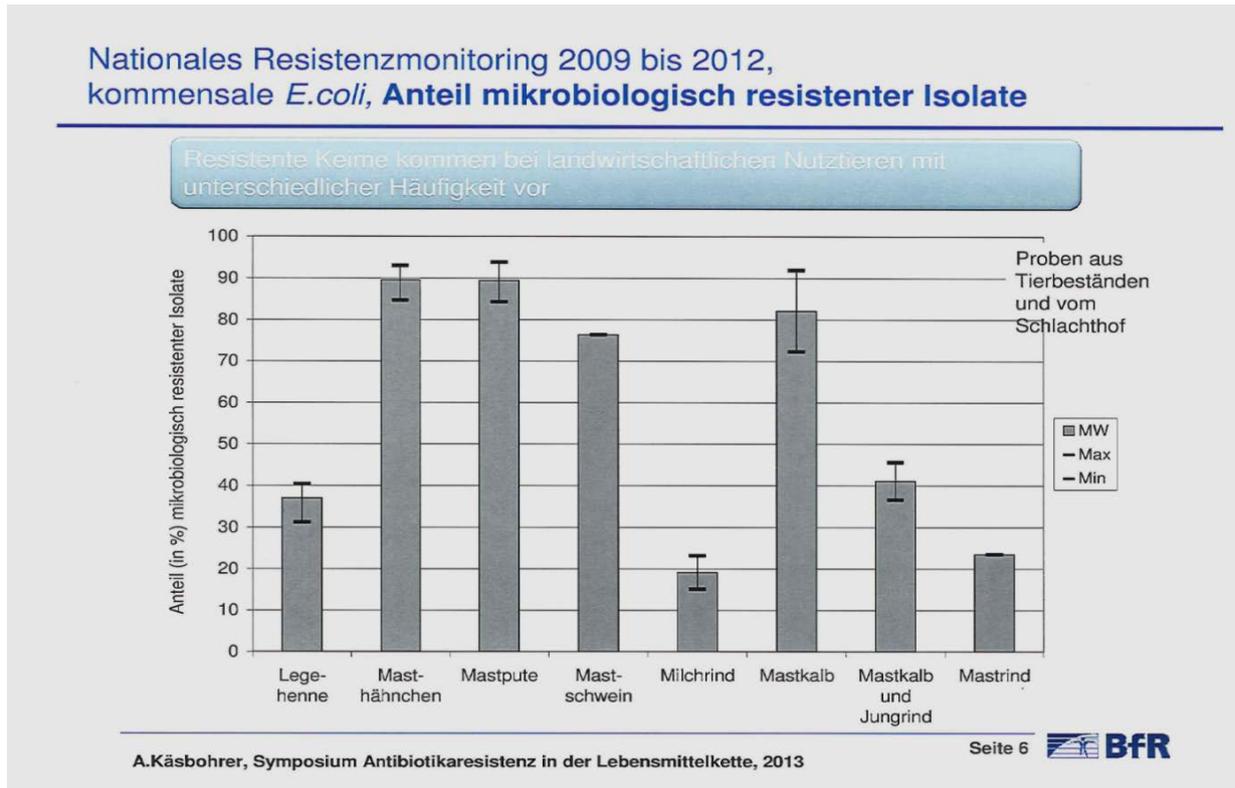


Abbildung 23: Resistenzraten bei kommensalen *E. coli* von wichtigen lebensmittelliefernden Tierarten. MW = Mittelwert der beobachteten jährlichen Resistenzraten, Max / Min = höchste / niedrigste beobachtete Resistenzrate.²³⁵

²³⁴ HEIDEMANNS K., KASPAR H., LÜBKE-BECKER A., MANKERTZ J., RÖMER A., STEINACKER U., WALLMANN J. und WIELER L. H., 2012: Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere.

²³⁵ Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

Anhang II

Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette

Salmonella species

Die Resistenzsituation für *Salmonella*-Isolate aus Lebensmitteln lag insgesamt bei 57,8%. Davon ergaben sich wiederum Mehrfachresistenzen für 49,1% der *Salmonella*-Isolate. So wurden allgemein gegenüber mikrobiellen Wirkstoffen hohe Resistenzen für Ampicillin (44,2%), Sulfamethoxazol (43,6%), Tetracyclin (43,1%) und Streptomycin (36,8%) ermittelt. Mittlere Resistenzraten ergaben sich für Trimethoprim (15,4%), Chloramphenicol (10,1%) und Florfenicol (7,1%) sowie für Ciprofloxacin (12,6%) und für das Chinolon Nalidixinsäure (11,2%). Niedrigere Resistenzen zeigten die Aminoglykoside Kanamycin (4,5%) und Gentamicin (1,8%). Für Cephalosporine lag die Resistenzrate mit 1,1% sehr niedrig.²³⁶

Anhand zurückliegender Erhebungen wird in der Veröffentlichung vom BfR 2012 beschrieben, dass sich die Resistenzrate der *Salmonella*-Isolate in Lebensmitteln von 46,1% im Jahr 2006 auf 57,8% im Jahr 2009 um 11,7% erhöht hat. Dieser Sachverhalt trifft auch auf die Mehrfachresistenzen zu, bei denen der prozentuale Anteil von 29,4% (2003) auf 49,0% (2009) angestiegen ist. Für einzelne Substanzklassen waren die Resistenzzunahmen vor allem bei Tetracyclin, Ampicillin, Streptomycin und Sulfamethoxazol zu verzeichnen. Andere Wirkstoffklassen erfuhren einen Rückgang (Gentamicin, Kanamycin, Florfenicol, Ciprofloxacin und Nalidixinsäure) oder nur eine geringe Zunahme (Trimethoprim, Chloramphenicol und Cephalosporine).²³⁷ Die meisten Lebensmittelisolate wurden im Fleisch gefunden (82,3%), von denen wiederum 66,7% Resistenzen aufwiesen (vgl. Abbildung 24 und 25).

²³⁶ SCHROETER A. und KÄSBOHRER A., 2009: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink.

²³⁷ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

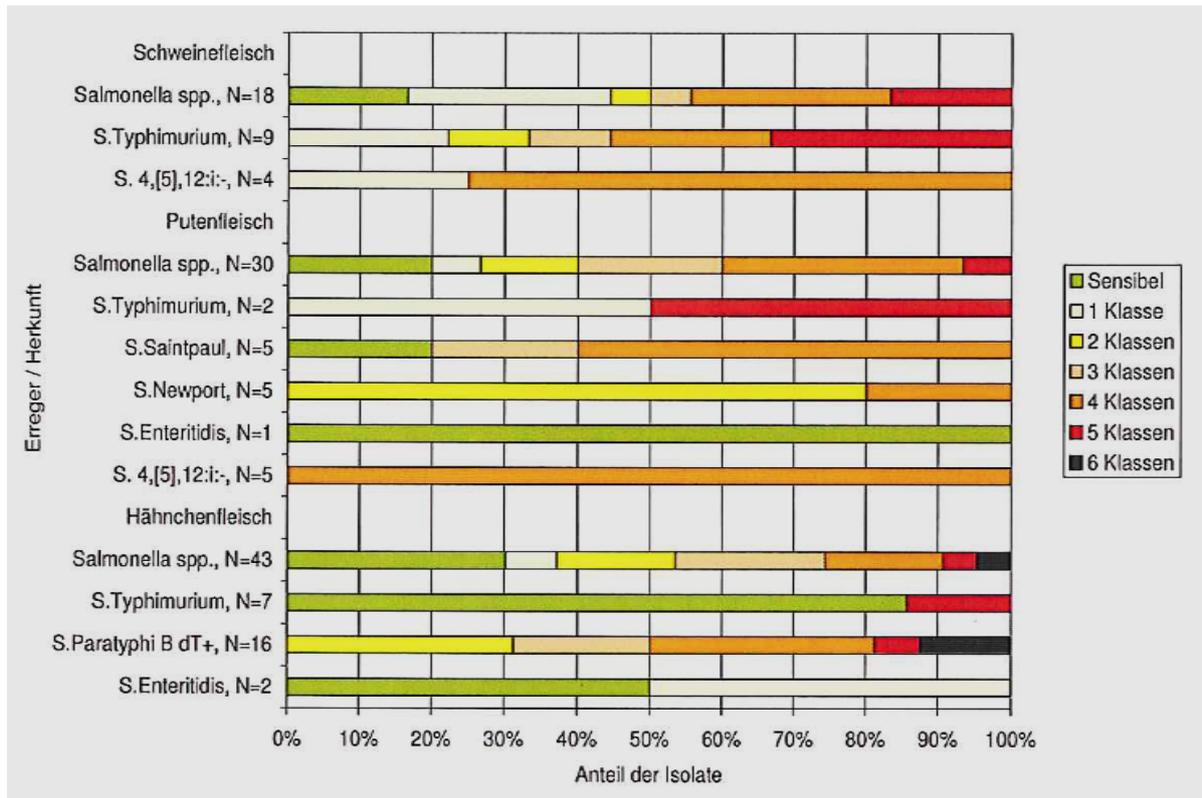


Abbildung 24: Resistenz ausgewählter Serovare aus Schweinefleisch, Putenfleisch und Hähnchenfleisch gegen antimikrobielle Substanzen (Zoonosen-Monitoring 2009). Anzahl Substanzklasse, gegen welche die Isolate resistent waren.²³⁸

²³⁸ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

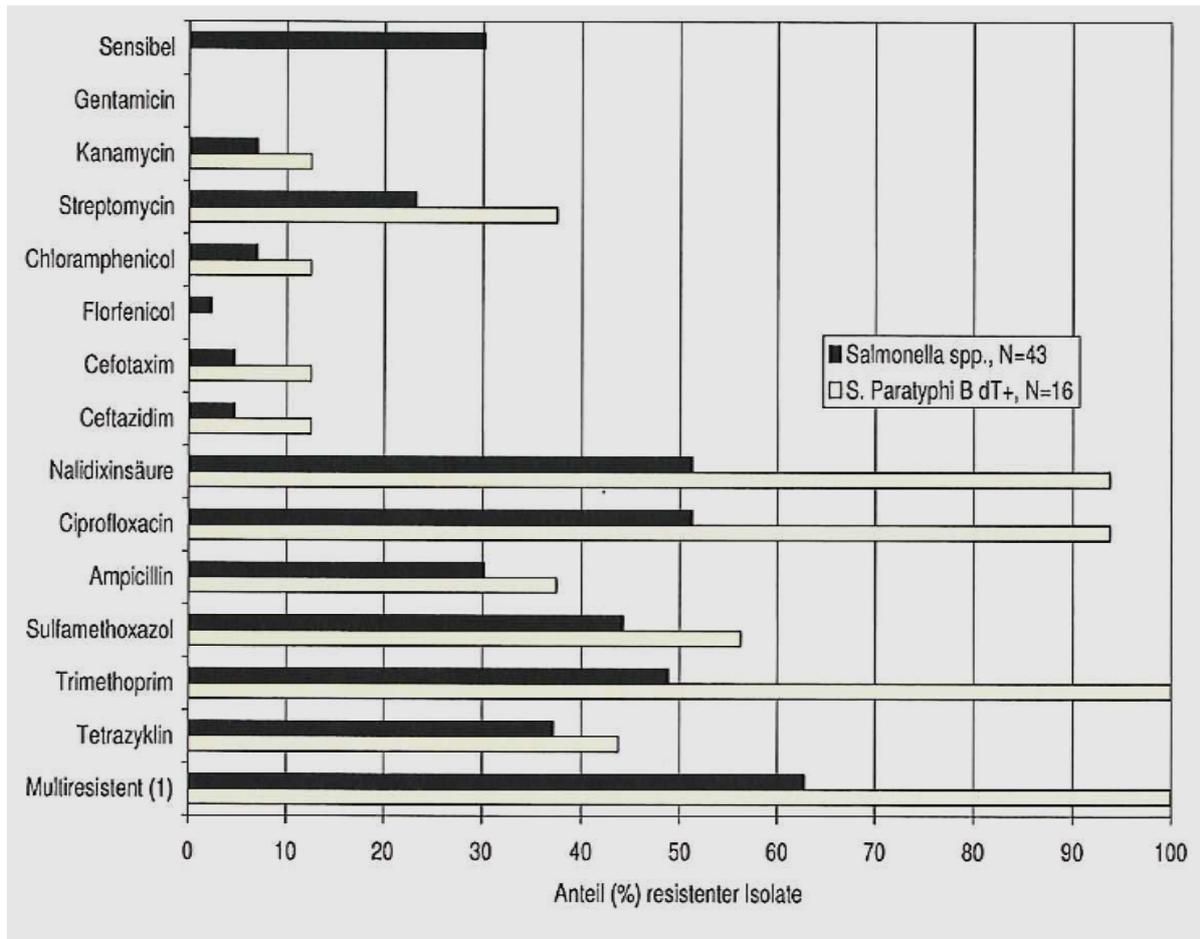


Abbildung 25: Resistenz von *Salmonella*-Isolaten aus Hähnchenfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.²³⁹

Salmonella spp. wurden bei Puten am Schlachthof in 1,7% von Poolprobenergebnissen des Blinddarminhaltes nachgewiesen. Die Halshaut der Schlachtkörper derselben Puten war mit 13,1% positiver Befunde signifikant häufiger mit Salmonellen kontaminiert.²⁴⁰

Die höchste Resistenzrate wurde 2012 bei Isolaten von Salmonellen aus Mastputen nachgewiesen. Von den untersuchten Isolaten aus Putenbeständen waren 83,3% resistent gegen mindestens eine Substanzklasse.

Bei *Salmonella*-Isolaten von Masthähnchen und Legehennen lag der Anteil resistenter Isolate bei 62,5% bzw. 47,1%. Im Hinblick auf die einzelnen Wirkstoffe wiesen die 4 Substanzen Streptomycin, Tetracyclin, Ampicillin und Sulfamethoxazol die höchsten Resistenzraten auf. Diese zeigte sich besonders bei Isolaten aus Putenfleisch, betraf aber auch die von Kalb- und Jungrindfleisch. Resistenzen gegen Fluorchinolone wurden vor allem bei Isolaten der Putenkar-

²³⁹ Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

²⁴⁰ BVL, 2012: Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2010 – Zoonosen- Monitoring.

kassen und von Putenfleisch im Einzelhandel, aber auch in kleinerem Umfang bei Isolaten von Blinddarmproben von Puten beobachtet. Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (Cefotaxim und Ceftazidim) wurden bei den *Salmonella*-Isolaten nicht beobachtet. Auffällig war der hohe Anteil an *Salmonella*-Isolaten von Legehennen mit einer Resistenz gegen Colistin (31,4%).²⁴¹

Campylobacter species

Die Resistenzsituation für *Campylobacter*-Isolate in der Lebensmittelkette ist sehr unterschiedlich. So waren die gefundenen Isolate im Hähnchenfleisch gegenüber den untersuchten antimikrobiellen Stoffen in 65,5% der Fälle resistent, 26% sogar gegenüber mehreren Substanzklassen. Die höchsten Resistenzraten wurden für Tetracyclin und Ciprofloxacin gefunden. Erythromycin zeigte eine Resistenzrate von 15,4%. Keine Resistenzen ergaben sich für Chloramphenicol und Gentamicin.

In Putenfleisch gefundene Isolate waren zu 80% resistent, wovon 45,7% Multiresistenzen aufwiesen. Hohe Resistenzen wurden im Putenfleisch analog zum Hähnchenfleisch für Tetracyclin und Ciprofloxacin festgestellt. Die Resistenzrate gegenüber Erythromycin lag wiederum bei 15,4%. Keine Resistenzen wurden für Chloramphenicol und Gentamicin beobachtet (vgl. Abbildung 21).

Aus Kalb- und Schweinefleisch standen nur wenige Isolate für eine Untersuchung zur Verfügung. Das Kalbfleisch-Isolat von *Campylobacter jejuni* war gegenüber den getesteten Antibiotika-Wirkstoffen sensibel. Das Kalbfleisch-Isolat für *Campylobacter coli* hingegen zeigte gegenüber Tetracyclin, Streptomycin, Nalidixinsäure und Ciprofloxacin Resistenzen. Das im Schweinefleisch gefundene *C. coli*-Isolat wurde resistent auf Tetracyclin und Erythromycin getestet. Das gefundene *Campylobacter*-Isolat aus Milch war für alle antimikrobiellen Substanzen sensibel.²⁴²

²⁴¹ BVL, 2012: Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2010-Zoonosen –Monitoring.

²⁴² BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

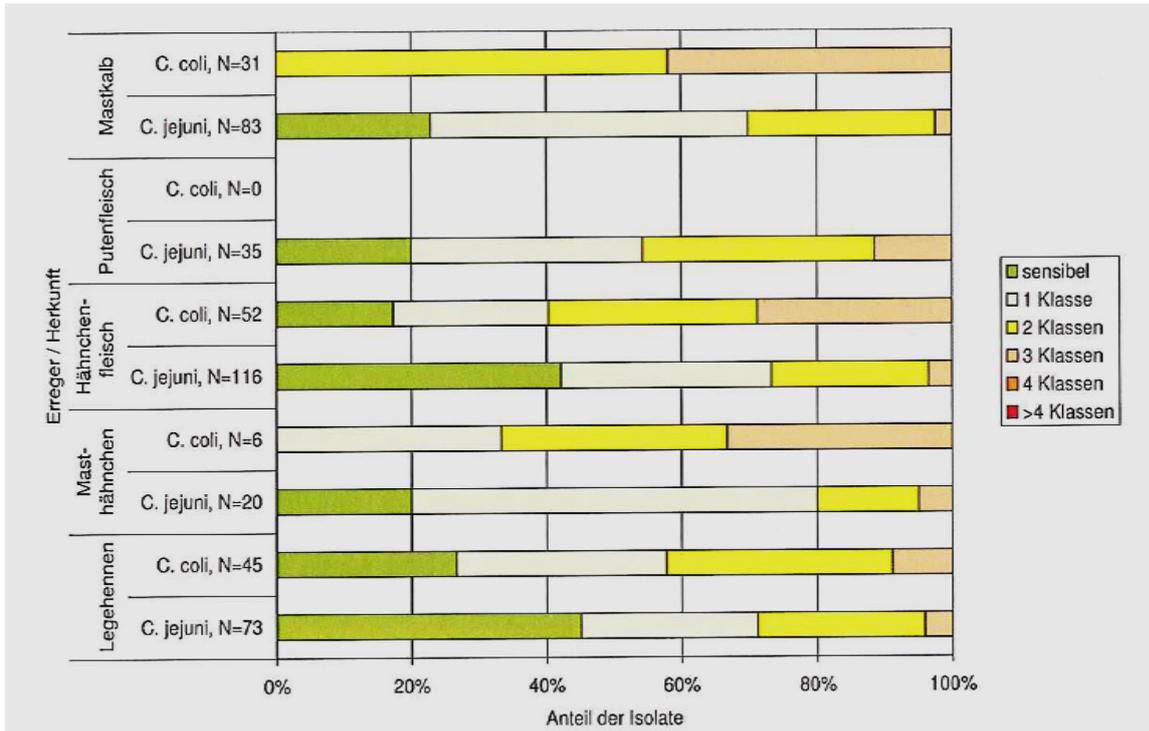


Abbildung 26: Resistenzen bei *Campylobacter* spp. Anzahl der Wirkstoffklassen, gegen welche die Isolate resistent waren.²⁴³

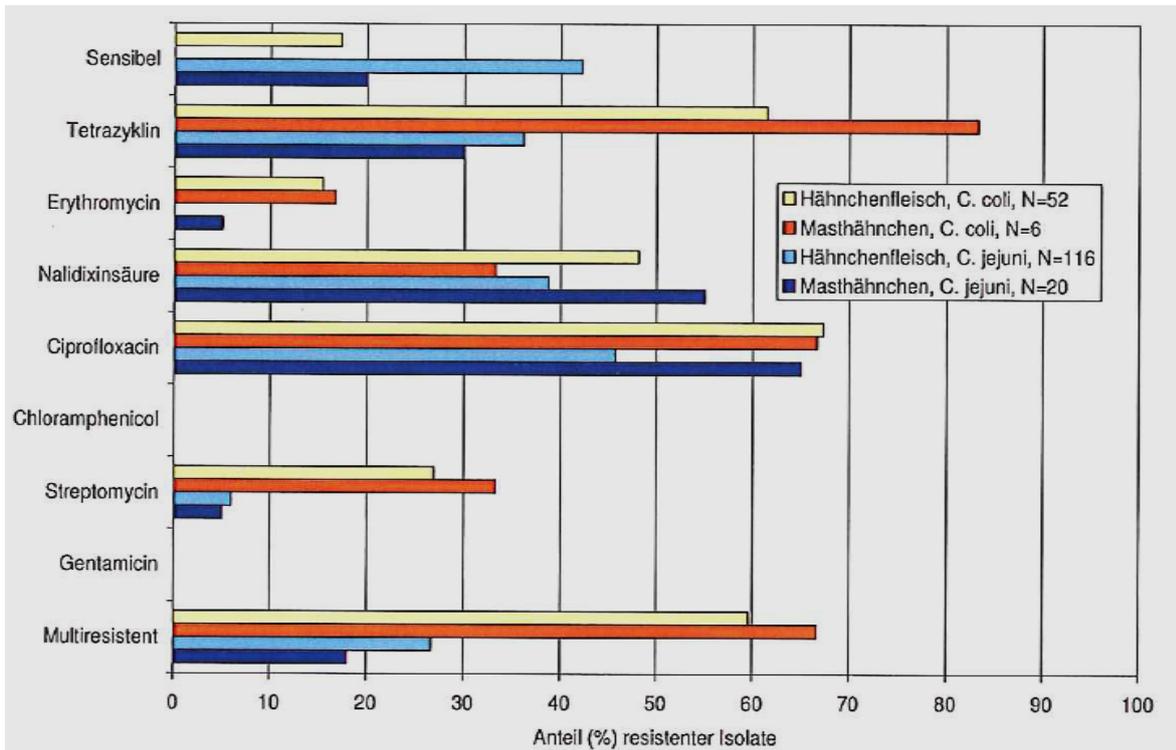


Abbildung 27: Vergleich der Resistenz von *Campylobacter*-Isolaten aus Masthähnchenbeständen und Hähnchenfleisch im Einzelhandel gegenüber antimikrobiellen Substanzen.²⁴⁴

²⁴³ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

²⁴⁴ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

Ergänzend zeigt Abbildung 27 eine vergleichende Darstellung von *Campylobacter*-Resistenzen gegenüber unterschiedlichen Wirkstoffklassen aus Hähnchenfleisch im Einzelhandel und Masthähnchenbeständen.

Desweiteren zeigten Untersuchungen auf dem Schlachthof, dass häufig Mastputen Träger von *Campylobacter* spp. sind (44,6% positive Proben aus dem Inhalt von Blinddärmen) und der Schlachtprozess zur Kontamination der Schlachtkörper führt (53,5% positive Halshautproben).

Isolate, die im Hinblick auf Resistenzen von *Campylobacter jejuni* und *Campylobacter coli* aus Putenfleisch untersucht wurden, zeigten sich nur zu 12,5 % sensibel. Dabei war der Anteil resistenter Isolate bei *Campylobacter jejuni* (78,1%) niedriger als bei *Campylobacter coli* (97,0%). Zwischen den untersuchten Herkünften (Blinddarm, Schlachtkörper und Fleisch im Einzelhandel) bestanden kaum Unterschiede, was dafür spricht, dass *Campylobacter* entlang des Fleischverarbeitungsprozesses übertragen wird. Hervorzuheben ist, dass Isolate von *Campylobacter coli* aus Blinddarmproben höhere Resistenzen gegenüber Erythromycin und Tetracyclin aufwiesen als solche von Schlachtkörpern aus Putenfleisch. Gegen Gentamicin und Chloramphenicol bestanden bei den Isolaten aller untersuchten Herkünfte keine Resistenzen. Auffällig hohe Resistenzen waren gegen Fluorchinolone und Tetracyclin zu beobachten. Die Resistenzen gegen diese Substanzen waren bei *Campylobacter coli* deutlich höher als bei *Campylobacter jejuni*. Besonders ausgeprägt sind diese gegenüber Erythromycin. Hier zeigten sich nur einzelne *Campylobacter jejuni*-Isolate sensibel (1,3%) während mehr als 25% der *Campylobacter coli*-Isolate resistent waren (26,8%).²⁴⁵

Escherichia coli

In der Lebensmittelkette wurden kommensale *E. coli*- Isolate in Schweine-, Kälber-, Puten- und Hähnchenfleisch gefunden. Dabei zeigten sich die höchsten Anteile an resistenten und multiresistenten Isolaten im Geflügelfleisch (vgl. Abbildung 28).

Die Hähnchenfleisch- Isolate waren zu 90% gegen einen Wirkstoff resistent und zu 73,7% gegen mehrere antimikrobielle Wirkstoffe. Häufige Resistenzen ergaben sich für Sulfamethoxazol (61,3%), Ampicillin (59,3%) und Ciprofloxacin (53,1%). Die Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation lag wiederum im Vergleich mit 6,2% beim Hähnchenfleisch am höchsten. Daneben wurden häufig Resistenzen gegen Trimethoprim, Tetracyclin und Streptomycin (40-50%) beobachtet. Die niedrigste Resistenzrate ergab sich für Florfenicol mit 1,5% resistenter Isolate.

²⁴⁵ BVL, 2012: Zoonosen-Stichprobenplan 2012.

Im Putenfleisch wurden sogar noch höhere Resistenzen und Multiresistenzen gefunden. Gegenüber Tetracyclin lag die Resistenz der Isolate bei 82,8% für Putenfleisch im Vergleich zu 45,4% im Hähnchenfleisch. Ebenso waren für Ampicillin, Sulfamethoxazol, Streptomycin und Chloramphenicol die Resistenzen deutlich höher für Putenfleischisolate im Vergleich zu den gefundenen Hähnchenfleischisolaten. Gegenüber Ciprofloxacin zeigte sich für Putenfleisch eine Resistenzrate von 30%. Gegen Cephalosporine der 3. Generation war allerdings nur 1% der Isolate resistent (vgl. Abbildung 24).

Beim Kalbfleisch ergaben sich für die gefundenen Isolate 62,7% Einfachresistenzen und 50,9% Mehrfachresistenzen. Dabei dominierten Resistenzen gegenüber Tetracyclin (53%) und Sulfamethoxazol (51%). Die Werte für Resistenzen gegen Ampicillin, Streptomycin und Trimethoprim waren in einem Bereich zwischen 35-41% angesiedelt. Resistenzen gegenüber Fluorchinolone wurden weniger festgestellt als beim Geflügel. Gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation lagen gar keine Resistenzen vor (vgl. Abbildung 25).

Beim Schweinefleisch waren 43,5% der Isolate resistent und davon 32,6% multiresistent. Die höchsten Resistenzraten ergaben sich für Streptomycin und Tetracyclin mit 32,6% bzw. 28,3%. Gegen Ampicillin und Sulfamethoxazol wurden für 20% der Isolate Resistenzen festgestellt. Gentamicin, Florfenicol und Cephalosporine der 3. Generation waren meist sensibel und nur 2,2% der Isolate zeigten Resistenzen. Gegen Fluorchinolone wiesen 6,5% der *E. coli*-Isolate Resistenzen auf.²⁴⁶

²⁴⁶ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

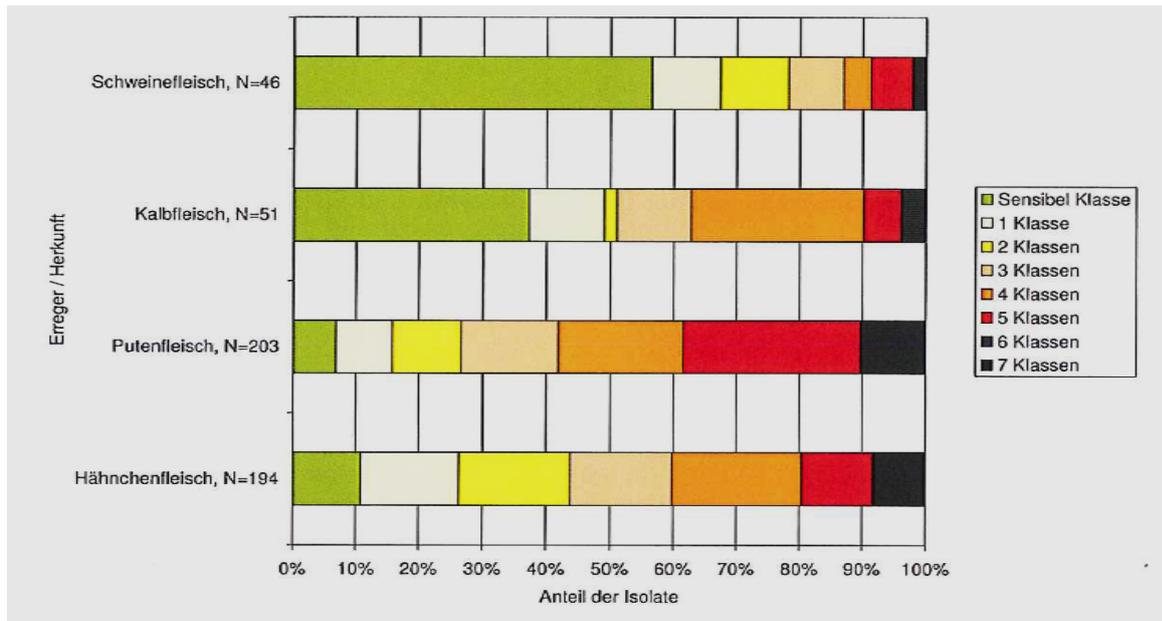


Abbildung 28: Resistenz kommensaler *E. coli* aus Schweinefleisch, Kalbfleisch, Puten- und Hähnchenfleisch; Anzahl der Substanzklassen, gegen welche die Isolate resistent waren.²⁴⁷

²⁴⁷ BfR: Deutsche Antibiotika- Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

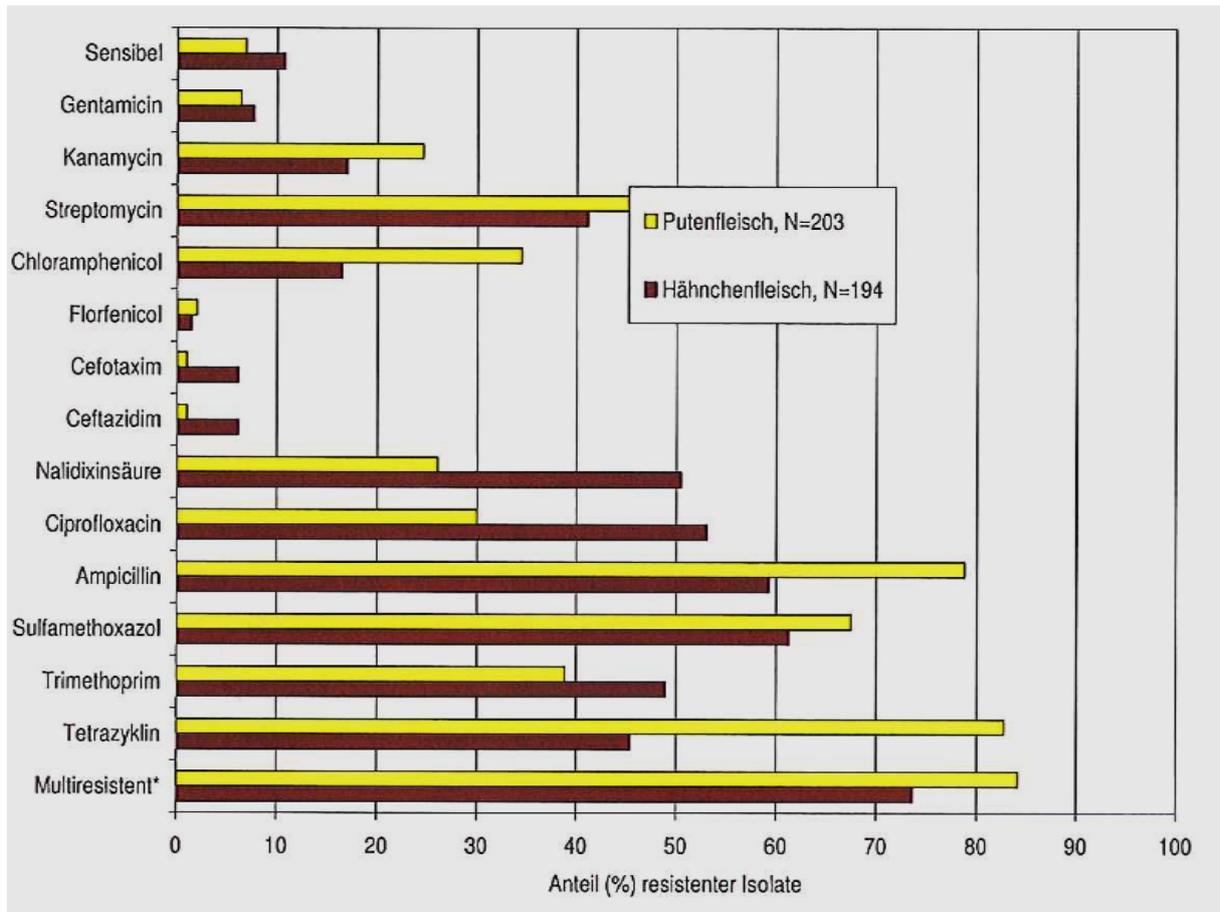


Abbildung 29: Resistenz von Isolaten kommensaler *E. coli* aus Putenfleisch und Hähnchenfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.²⁴⁸

²⁴⁸ BfR: Deutsche Antibiotika- Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

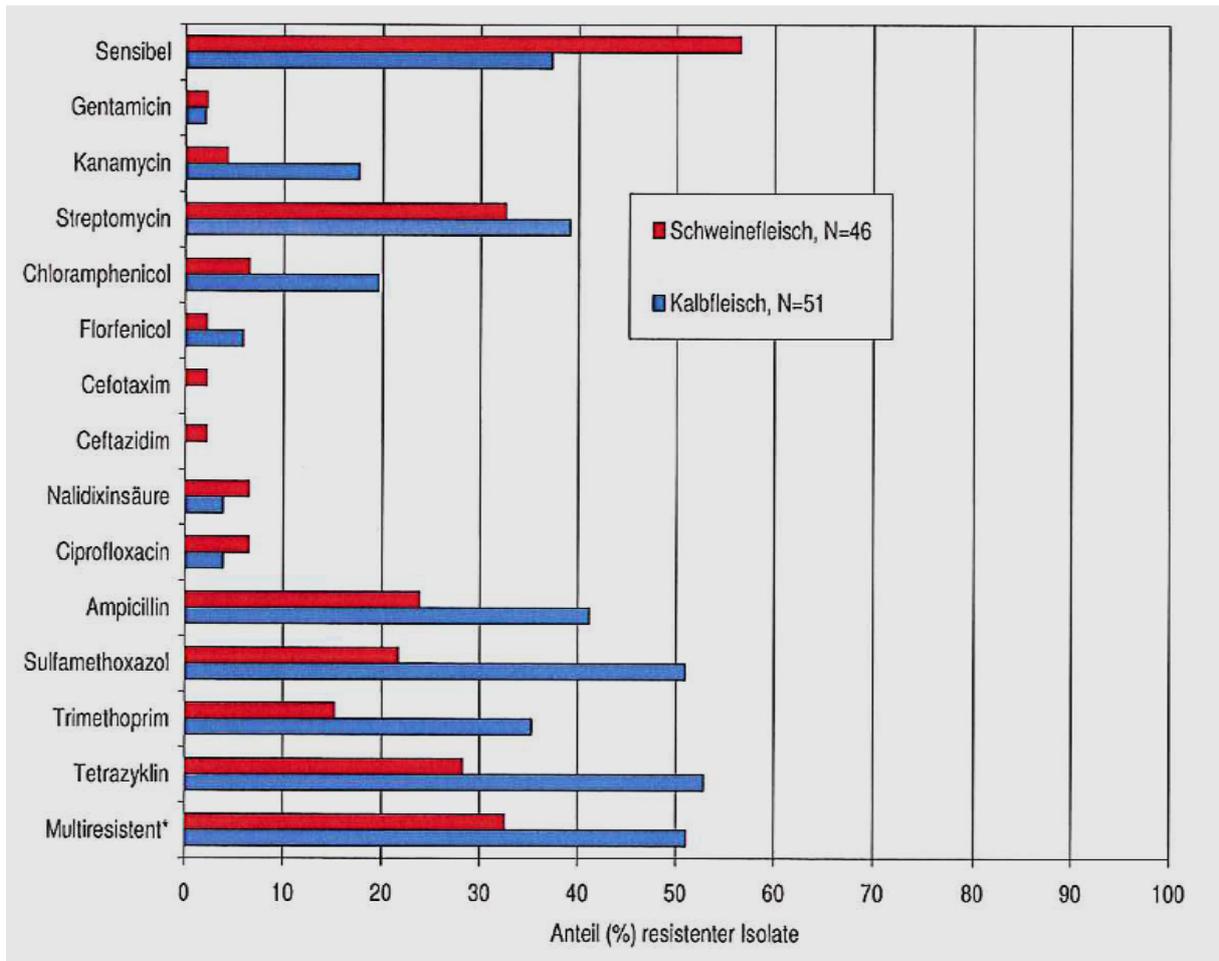


Abbildung 30: Resistenz von Isolaten kommensaler *E. coli* aus Schweinefleisch und Kalbfleisch gegenüber antimikrobiellen Substanzen.²⁴⁹

Verotoxinbildende *Escherichia coli* (VTEC)

Verotoxinbildende–*Escherichia-coli*-Bakterien (VTEC) fanden sich am häufigsten bei Rindern und deren Fleischerzeugnissen. Bei den VTEC lagen die Resistenzen für Kalbfleisch am höchsten, für Schweinefleisch deutlich niedriger. Die in der Milch gefundenen VTEC waren durchweg sensibel. Die höchste Resistenzrate beim Kalb ergab sich für Sulfamethoxazol (52,6%), Tetracyclin (52,6%), Streptomycin (36,8%) sowie Trimethoprim (26,3%) und Ampicillin (26,3%). Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und Fluorchinolonen wurden beim Kalbfleisch nicht festgestellt. Beim Schweinefleisch ergaben sich Resistenzen gegenüber Streptomycin, Ampicillin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Tetracyclin. Gegen die übrigen antimikrobiellen Stoffe waren die Isolate sensibel.²⁵⁰

²⁴⁹ BfR: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.

²⁵⁰ KÄSBOHRER A. und HARTUNG M.,2009: Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009.

Untersuchungen von Mastkälbern und Jungrindern im Bestand (27,4% positive Kotproben) und am Schlachthof (24,0% positive Proben von Dickdarminhalt) zeigten deutlich, dass die Tiere häufig Träger von VTEC waren. Im Rahmen der Schlachtung kann es zu einer Kontamination der Schlachtkörper und somit auch zu einer Besiedlung des Fleisches mit VTEC kommen.²⁵¹

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

Zur Beurteilung der Resistenzsituation bei den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolaten wurden sowohl MRSA- Isolate aus Tieren als auch aus der Lebensmittelkette untersucht. Dabei stammte circa die Hälfte der in der Lebensmittelkette gefundenen Isolate von Putenerzeugnissen (45,8%). Für Hähnchenfleisch ergaben sich prozentuale Anteile von 16,7%, für Schweinefleisch 17,3%. Das Kalbfleisch hatte einen Anteil von 6,1% an der Gesamtmenge der in Lebensmitteln gefundenen Isolate. Zusätzlich wurden MRSA-Stämme in Tankmilch gefunden, von denen Resistenzen gegenüber zwei bis sechs Substanzklassen beobachtet wurden. Keine Resistenzen besaßen die MRSA-Isolate aus der Tankmilch gegenüber Gentamicin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Mupirocin, Linezolid oder Vancomycin.²⁵²

Das BVL berichtet regelmäßig über Lebensmittel, die mit Zoonoseerregern und deren Resistenzgenen belastet sind. Am Beispiel von Mastputen wurde im Rahmen des Zoonose-Monitorings 2012 festgestellt, dass sich eine Verschleppung vom Stall hin zum Endprodukt nachweisen lässt. In 12,8% der untersuchten Mastputenbestände ließen sich MRSA im Stallstaub nachweisen. Auf der Halshaut der Putenschlachtkörper konnten bei 68,6% MRSA identifiziert werden, im Einzelhandel zeigte das entnommene Putenfleisch eine MRSA Besiedelung von 37,7%. Die Erhöhung des MRSA Nachweises auf den Schlachtkörpern weist auf eine schlechte Schlachthygiene hin. Somit scheint es einen direkten Zusammenhang zwischen Schlachthygiene und Besiedelung des Endproduktes und damit auch mit der Verschleppung von Resistenzen zu geben.

Beim Hähnchenfleisch lagen analog zur Milch Resistenzen der Isolate gegen zwei bis sechs Substanzklassen vor. Dabei waren 82,3% der gefundenen Isolate gegen mindestens fünf Wirkstoffgruppen resistent. Die höchsten Resistenzen wurden für Clindamycin (90,5%), Erythromycin (88,0%) und die Streptogramin- Kombination Quinupristin/Dalfopristin (64,6%) festgestellt. Keine Resistenzen wurden gegen Mupirocin und Vancomycin beobachtet. Es bestanden Resistenzen gegenüber Isolaten aus dem Putenfleisch, welches aus dem Einzelhandel stammte. Die

²⁵¹ BVL 2012: Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2012 - Zoonosen-Monitoring (24.02.2014)
http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/04_Zoonosen_Monitoring/Zoonosen_Monitoring_Bericht_2012.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

²⁵² KÄSBOHRER A. und HARTUNG M., 2009: Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009.

Höchsten lagen auch hier wieder beim Clindamycin (87,1%), Erythromycin (81,3%) und bei der Streptogramin-Kombination Quinupristin/Dalfopristin (62,9%). Keine Resistenzen wurden allerdings nur für Mupirocin beobachtet. Die im Kalbfleisch gefundenen Isolate waren zu 63,8% gegen mindestens fünf Wirkstoffgruppen resistent, 22,4% der Isolate nur gegen Oxacillin und Tetracyclin. Es wurden hohe Resistenzraten gegen Clindamycin (63,8%), Erythromycin (62,1%) und Sulfamethoxazol/Trimethoprim (46,6%) festgestellt. Insgesamt konnten keine Resistenzen gegenüber Mupirocin, Linezolid oder Vancomycin beobachtet werden. Beim Schweinefleisch waren bis zu acht Wirkstoffklassen gegenüber einem Isolat unwirksam. Dabei ergaben sich die höchsten Resistenzraten für Clindamycin (64,2%), Erythromycin (59,3%) und Quinupristin/Dalfopristin (33,3%). Keine Resistenzsituation ergab sich abermals für Mupirocin und Vancomycin.²⁵³

Dem Zoonosenstichprobenplan (2012) war zu entnehmen, dass die Schlachtkörper von Mastkälbern und Jungrindern mit 30,8% positiver Proben mit MRSA kontaminiert waren. Das Fleisch (10,5% positive Proben) von Mastrindern und Jungrindern war im Vergleich zu den Schlachtkörpern deutlich seltener kontaminiert.

Gegenüber Tetrazyklin wurden die höchsten Resistenzraten festgestellt, dem folgten die β -Laktamantibiotika. Aber auch gegen Trimethoprim, Clindamycin und Erythromycin wurden Resistenzraten von über 70% beschrieben. Unterschiede zwischen den hier betrachteten Tieren (Jung-/Mastrinder und Puten) bestanden im Hinblick auf die Resistenz gegen Tiamulin, Quinupristin/Dalfopristin und Ciprofloxacin. Hier wiesen die Isolate aus dem Putenfleisch höhere Resistenzraten auf als die der Jungrindfleischkette. Gegen Streptomycin waren hingegen mehr Isolate aus der Jungrindfleischkette resistent.

Auf den einzelnen Stufen der Lebensmittelkette für verschiedene Tierarten bestehen erhebliche Unterschiede für eine Prävalenz von MRSA.²⁵⁴

²⁵³ KÄSBOHRER A. und HARTUNG M., 2009: Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009.

²⁵⁴ BVL: Zoonosen-Monitoring 2012.

Tabelle 19: MRSA in verschiedenen Lebensmittelketten, Symposium zum Thema "Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette"

	Betrieb	Schlachthof	Fleisch
Masthähnchen	Staub 2%	Schlachtkörper 48,3%	23-27%
Mastpute	Staub 20%	Schlachtkörper 65,5%	32-42%
Mastschwein	Staub 52%	Nasentupfer Schlachtschwein 60%	16%
Mastkalb	Staub 18-20% Nasentupfer 35-45%	Schlachtkörper 32%	10,5-13%

Anhand Tabelle 19 wird ersichtlich, dass das Fleisch vom Mastschwein und Mastkalb niedrigere Prävalenzen aufweist, als das von Masthähnchen und Mastputen. Dies ist ein Indikator für eine bessere Schachthygiene von Mastschweinen und Mastkälbern.²⁵⁵

Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL)

Die Abkürzung ESBL steht für **extended-spectrum beta-lactamases** (β -Laktamasen mit erweitertem Wirkungsbereich). Diese Enzyme resistenter Bakterien können nicht nur Penicilline, sondern auch neuartige Cephalosporine der 3. und 4. Generation zerstören. Sie zeigen deutliche Resistenzen gegen zahlreiche Antibiotika, die therapeutisch bei Infektionen eingesetzt werden.

Das BfR konnte nachweisen, dass ESBL- bildende Bakterien in Nutztierbeständen (Geflügel, Schwein, Rind) verbreitet sind und ihr Vorkommen zunimmt. Dabei handelt es sich sowohl um pathogene Zoonoseerreger wie Salmonellen als auch um kommensale *E.coli*.

In untersuchtem Schweinefleisch, Geflügelfleisch und Rohmilch konnten ESBL-bildende *Salmonellen* und *E. coli* Stämme diagnostiziert werden.²⁵⁶

Um eine Beurteilung zur Ausbreitung von ESBL- bildenden Enterobakterien wie *E. coli* in Tierbeständen und Lebensmitteln in Deutschland vornehmen zu können, wurde das BMBF-

²⁵⁵ BfR, 2013: Symposium zum Thema „Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette“.

²⁵⁶ BfR, 2011: Stellungnahme Nr. 002/2012 vom 5. Dezember 2011.

Verbundprojekt „RESET“ gebildet.²⁵⁷ Dabei wurden Schweine- und Broilermastbetriebe mit Hilfe von Tierproben, Außenluftproben und Bodenflächenproben in unterschiedlichen Entfernungen zum Stallgebäude auf das Vorkommen von ESBL untersucht. Die Untersuchung ergab regelmäßige Funde von ESBL- Bakterien im Stall, speziell in Staub, Einstreu, auf dem Boden und in der Gülle.²⁵⁸

In Luftproben konnten nur sporadisch ESBL- Bakterien nachgewiesen werden. Dagegen wurden in fast 90 % der Gülleproben ESBL- bildende *E. coli*- Keime aufgefunden.²⁵⁹

Insbesondere der Staub in Masthähnchenbetrieben ist als stark kontaminiert anzusehen, anders als der in Schweinemastbetrieben. Hier konnten keine ESBL- Keime nachgewiesen werden.

²⁵⁷ RESET Verbund Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.

²⁵⁸ RÖSLER U., LAUBE H., VON SALVIATI C. und FRIESE A., 2014: ESBL in Deutschland – Eintrag und Austrag zwischen Nutztierhaltung und Umwelt; Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin, Institut für Tier- und Umwelthygiene; Seminar VPH – ESBL – 7. Februar 2014, Hannover.

²⁵⁹ FRIESE A., FU Berlin, 2013: ESBL-Bildner im Umfeld von Tierhaltungsanlagen.

Alphabetisches Literaturverzeichnis

- AOH Großtiere vom 2.09.2014 „ Eingabefehler, BVL korrigiert Daten zur Antibiotikaabgabe“ <http://www.animal-health-online.de/gross/2014/09/02/eingabefehler-bvl-korrigiert-daten-zur-antibiotikabgabe-nach-unten/28364/>.
- aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria*. In. *Chemosphere*, 40: 741-750
- Becker C., 2013: Welche Substanzen gegen gramnegative bakterielle Infektionen befinden sich in der Entwicklung? *Krankenhauspharmazie* 2013; 34: S. 452-453.
- Behnke M, Hansen S, Leistner R, Peña Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B: Nosocomial infection and antibiotic use—a second national prevalence study in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; 110(38): 627–633. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0627.
- Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes, 2013: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsblatt* 56:996–1002.
- Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes, 2013: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56:580–583.
- Berichte zur Lebensmittelsicherheit, 2012: Zoonosen-Monitoring (24.02.2014) http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/04_Zoonosen_Monitoring/Zoonosen_Monitoring_Bericht_2012.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- Beyersmann J., Kneib T., Schumacher M. und Gastmeier, P., 2009: Nosocomial Infection, Length of Stay and Time-Dependent Bias *Infection Control and Hospital Epidemiology*. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009 Vol. 30, pp. 273-276.
- BfR 2011: Stellungnahme Nr. 002/2012 vom 5. Dezember 2011.
- BfR, 2009: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009.
- BfR, 2013: Symposium zum Thema „Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette“.
- Binh, C.T., Heuer, H., Kaupenjohann, M., Smalla, K. (2008): Piggery manure used for soil fertilization is a reservoir for transferable antibiotic resistance plasmids. *FEMS Microbiol Ecol.* 66, 25-37.
- Bisdorff B., Scholholter J.L., Claussen K., Pulz M., Nowak D., and Radon K, 2012.: „MRSA-ST 398 in livestock farmers and neighbouring residents in rural area in Germany. *Epidemiol. Infect.* 140, 1800 -1808.

BMEL, Mai 2014: Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Wasser.

Boucher H.W., George H., Talbot G.H., Benjamin Jr., D.K., John Bradley J., Guidos R.J., Jones R.N., Murray B.E., Bonomo R.A. und Gilbert D.,:10 x '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 12(2013) 1685–1694.

Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., Scheld M., Spellberg B. und Bartlett J.,: Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 1(2009), 1–12.

BpT, April 2013: Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle: Überlegungen zum Thema Ammoniak in und aus der Tierhaltung.

Buettner-Peter U., 2013: Bekanntmachung des Berechnungsverfahrens zur Ermittlung der Therapiehäufigkeit eines Tierhaltungsbetriebes durch die zuständige Behörde. Bonn: Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz; 22. Februar 2013. (Bundesanzeiger).

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2014: Tierarzneimittel-Abgabemengen-Register, http://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/04_Ueberwachung_Betreuung/06_tam_TAM_Abgabemengen_Register/tam_TAM_Abgabemengen_Register_basepage.html.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2008. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2008.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2010 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2011.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014.

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin, April 2011: Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie; 4.1.3 Empfehlungen und Leitlinien zur Verhütung und Bekämpfung von Antibiotika – Resistenzen, S. 24-25.

Bundestierärztekammer, Arbeitsgruppe Tierarzneimittel der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz, 2010: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen, 2010.

Burghard, C, und Bauer, J. (2006): Antibiotikaresistente Bakterien und Resistenzgene in Gülle. In: Schweinegülle- Quelle für unerwünschte Stoffe? 5. Kulturlandschaftstag. Tagungsband der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft

BVL, 2012: Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2010 – Zoonosen - Monitoring.

BVL, 2012: Zoonosen-Stichprobenplan 2012.

BVL, 2014: Presseinformation vom 01.08.2014, korrigiert am 29.08.2014 „Dritte Datenerhebung zur Antibiotikaabgabe in der Tiermedizin“
http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2014/2014_08_01_pi_Abgabemengen.html.

CDC: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

DANMAP, 2008: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Technical University of Denmark, Søborg, 2009.

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEI), Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker e.V. AAHP), Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Robert Koch-Institut (RKI) (2013) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. Online verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Datenbank.

Dumartin C et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. J Antimicrob Chemother 2010;65:2028-36.

ECDC European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS) Reports 2010, 2011, 2012; 2013; <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>.

EFSA, März 2009: Journal, Assessment of the Public Health significance of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods.

EM Abbildungen (RKI) http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/InfAZ_marginal_node.

ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption Yearbook 2009. ESAC/EDCD, Antwerpen, 2010. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036.

ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption Yearbook 2008. ESAC, Antwerpen, 2009. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036.

ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption Yearbook 2009. ESAC/EDCD, Antwerpen, 2010. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036.

European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2013: Gemeinsamer Bericht von EFSA und ECDC: Resistente Bakterien bleiben ein bedeutendes Problem, das über Tiere und Lebensmittel auch den Menschen betreffen kann; Pressemitteilung 2013; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/130516.htm>.

European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2012: Antibiotikaresistenzen weiterhin häufig für Bakterien aus Menschen, Tieren und Lebensmitteln nachgewiesen - Bericht von EFSA und ECDC; Pressemitteilung 2014; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/140325.htm>.

European Food Safety Authority (EFSA), 2009: EFSA veröffentlicht Ergebnisse der ersten Studie zu MRSA bei Schweinen in der EU; Pressemitteilung 2009; <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/zoonoses091124.htm>.

European Medicines Agency, 2013: Sales of Veterinary antimicrobial agents in 25 EU / EEA countries in 2011/ Third ESVAC report.

Faktencheck Gesundheit, 2012: Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Erstellt im Auftrag der Bertelsmann Stiftung auf Basis von Daten der BARMER GEK. Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS).

- Forstner, C., Hagel, S., Löffler, B., Thalhammer, F. und Pletz, M.W., 2013: Therapieoptionen bei Infektion durch nosokomiale multiresistente Erreger. *Krankenhaushygiene up2date* 2014; 04(2014),9: 301-318
- Friese A., Schulz J., Zimmermann K., Tenhagen B.-A., Fetsch A., Hartung J., Rösler U., 2013: "Occurrence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey and Broiler Barns and Contamination of Air and Soil Surfaces in Their Vicinity."; *Appl. Environ. Microbiol.* Vol. 79 no. 8, p. 2759-2766.
- Friese, A., FU-Berlin, 2013: ESBL-Bildner im Umfeld von Tierhaltungsanlagen.
- Gärtner A., Gessner, A., Martin E., Schneider D. und Jäckel U., 2014: „Emissionen aus der Hähnchenmast – Untersuchungen zur Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft und Antibiotikaresistenz – Teil 2: Ergebnisse“, *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft*, Ausgabe 9/2014, S.377 – 383.
- Gärtner A., Gessner A., Martin E. und Jäckel U., 2011: „Emissionsmessungen von Mikroorganismen aus Hähnchenmastanlagen – Aktuelle Messergebnisse und vergleichende Untersuchung von drei verschiedenen Ställen“, *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 71, Nr. 9, S. 362 – 366.
- Gärtner A., Gessner A., Martin E., Schneider D. und Jäckel U., 2013.: „Emissionen aus der Hähnchenmast – Untersuchungen zur Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft und Antibiotikaresistenz – Teil 1: Konzept und methodisches Vorgehen“, *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 73, Nr. 9, S.372 – 374.
- Geffers C. und Gastmeier P., 2011: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. *Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Deutsches Ärzteblatt* 2011 108(6): 87-93.
- Geffers C., Gastmeier P., und Rüden, 2002: Nosokomiale Infektionen. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Robert-Koch-Institut) Heft 8.*
- GERM-Vet-Studie vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Dezember 2012: Resistenzmonitoring GERM Vet - Resistenzdaten zu tierpathogenen Bakterien.
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) Ausfertigungsdatum: 24.08.1976; neugefasst durch Bek. V. 12.12.2005 I 3394; Zuletzt geändert durch Art. 2a G v. 27.3.2014 I 261.
- Goossens H et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.

- Griffith M.E., Ellis M. W., Murray C. K., 2006: *Acinetobacter nares* colonization of healthy US soldiers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 787–788.
- Grote, M., Meric, D., Langenkämper, G., Hayen, H., Betsche, T., Freitag, M. (2009): Untersuchungen zum Transfer pharmakologisch wirksamer Substanzen aus der Nutztierhaltung in Porree und Weißkohl. *J. Verbr. Lebensm.* 4, 287-304
- Grote, M., Schwake-Anduschus, C., Michel, R., Stevens, H., Heyser, W., Langenkämper, G., Betsche, T., Freitag, M. (2007): Incorporation of veterinary antibiotics into crops from manured soil. *Landbauforschung Völkenrode* 1 (57), 25-32
- Hahn H., Kaufmann S., Schulz T.F. und Suerbaum S., 2009: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Verlag.
- Hannappel S., Groeneweg J., Zuehlke S., 2012: Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte. UBA - Texte 27/2014 http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/publikationen/texte_27_2014_antibiotika_und_antiparasitika_im_grundwasser_unter_standorten_mit_hoher_viehbesatzdichte_final.pdf.
- Harms, K., Meyer, K. (2006): Antibiotikarückstände in Gülle. In: Schweinegülle- Quelle für potentiell unerwünschte Stoffe (Boden, Wasser, Pflanze)? 5. Kulturlandschaftstag am 04. Mai 2006, Tagungsband. Schriftenreihe der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft
- Hembrock-Heger A., 2012: Bericht über das Untersuchungsvorhaben „Tierarzneimittel in mit Gülle gedüngten Böden und Gemüse in Nordrhein-Westfalen“.
- Hembrock-Heger A., Nießner M. und Reupert R., 2008: Tierarzneimittel in landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in Nordrhein-Westfalen. *Bodenschutz* 2011, 4 S. 109-113.
- Hembrock-Heger A., Nießner M., Reupert R., 2011: Tierarzneimittel in landwirtschaftlich genutzten Böden und oberflächennahem Grundwasser in Nordrhein-Westfalen. *Bodenschutz*, 4, S. 109-113.
- Homepagebereich des Bundesministeriums für Gesundheit zur DART: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/antibiotika-resistenzstrategie.html>
- Höper H., Kues J., Nau H., Hamscher G., 2002: Eintrag und Verbleib von Tierarzneimittelwirkstoffen in Böden.

Höper H.:

http://www.umwelt.sachsen.de/umwelt/wasser/download/15_Langzeituntersuchungen_in_Niedersachsen_Hoeper.pdf.html?cms_lv2=3544250&cms_box=1.

<http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/fachberichte/fabe2/fabe2.pdf>.

Kampf G., Gastmeier P., Wischnewski N., Schlingmann J., Schumacher M., Daschner F. und Rüden H.,: H. Analysis of risk factors for nosocomial infections – results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP study, part 1). *Journal of Hospital Infection* 2(1997), 103–12.

Käsbohrer A. und Hartung M., 2009: Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009.

Käsbohrer A., Schroeter A., Tenhagen B. – A., Stingl K., Weiser A., Helmuth R., Guerra-Romàn und Appel B., 2013: Monitoring von Resistenzen bei kommensalen Keimen und Zoonoseerregern – ein Überblick; Bundesinstitut für Risikobewertung, Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz, Abteilung Biologische Sicherheit, Berlin; Käsbohrer A., 2013: Symposium Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette.

Kern WV et al. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:900-1.

Klare I., Witte W., Wendt C. und Werner G., 2012: Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. *Bundesgesundheitsblatt* 2012 55:1387–1400.

Klauber J., Geraedts M. und Friedrich J., 2009: Krankenhausreport 2010. Schwerpunkt: Krankenhausversorgung in der Krise? Schattauer Verlag.

Köck R., Mellmann A., Schaumburg F., Friedrich A.W., Kipp F. und Becker K., 2011: The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108(45): 761–7

Kramer A., Assadian O., Exner M., Hübner N.-O., Simon A., 2012: Krankenhaus- und Praxishygiene. Hygienemanagement und Infektionsprävention in medizinischen und sozialen Einrichtungen. Urban & Fischer Verlag.

Kresken M et al. für die Studiengruppe Epidemiologie und Resistenzsituation bei Candida-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen Körperregionen gegenüber Antimykotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2013.

KRINKO-Empfehlungen:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html.

Kumar, K., Gupta, S.C., Baidoo, S.K., Chander, Y und Rosen, C. (2005): Antibiotics uptake by plants from soil fertilized with animal manure. J. Environ. Qual. 34, 2082-2085.

Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW, 2007: Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt. Literaturstudie. Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.).

LANUV (2010): LANUV-Jahresbericht 2009, S. 70: Gelangen Tierarzneimittel über Gülledüngung in Böden und das Grundwasser?.

http://www.lanuv.nrw.de/veroeffentlichungen/jahresberichte/jabe2009/jabe2009_S58_bis_S92.pdf.

LANUV NRW FB 81, 2012: Fachbericht I Untersuchung von Tränkwasser aus Hühner- und Putenmastställen auf Rückstände von Antibiotika .

LANUV, Abteilung 8 Verbraucherschutz, Tiergesundheit, Agrarmarkt, 2012: Überarbeiteter Abschlussbericht Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung Recklinghausen, den 03.04.2012.

Layer F., Cuny C., Strommenger B., Werner G. und Witte W., 2012: Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bundesgesundheitsblatt 2012 55: S. 1377-1386.

LUA (2006): Antibiotika, Resistenzen und Bakterien in Kläranlagen, Materialien 72, Landesumweltamt NRW, Essen

LZG-Homepage, Bereich Krankenhaushygiene:

http://www.lzg.gc.nrw.de/themen/Gesundheit_schuetzen/infektionsschutz/krkhs-hygiene/index.html.

LZG-Homepage, Bereich MRGN:

http://www.lzg.gc.nrw.de/themen/Gesundheit_schuetzen/infektionsschutz/krkhs-hygiene/mrgn/index.html.

Mackenzie FM, et al. ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. J Antimicrob Chemother 2006;58:657-60.

- Martin E., Gessner A., Gärtner A., Jäckel U., 2012: „Molekularbiologische Charakterisierung luftgetragener Bakterien in Emissionsproben aus Hähnchenmastanlagen“; Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft, 72, Nr. 3, S.99 – 103.
- Mattner F., Bange F.C., Meyer E., Seifert H., Wichelhaus T.A. und Chaberny I.F., 2012: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Deutsches Ärzteblatt International 2012; 108(3): 39–45.
- Mehraj, J., Akmatov, MK., Strömpl, J., Gatzemeyer, A., Layer, F., Werner, G., Pieper, DH., Medina, E., Witte, W., Pessler, F., Krause, G.: Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage in a Random Sample of Non-Hospitalized Adult Population in Northern Germany. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):p1-8
- Migliore, L., Cozzolino, S., Fiori, M. (2000): Phytotoxicity to and uptake of flumequine used in intensive.
- MKULNV 2013: MIKROSCHADSTOFFE AUS KOMMUNALEM ABWASSER Stoffflussmodellierung, Situationsanalyse und Reduktionspotenziale für Nordrhein –Westfalen <http://www.oekotoxzentrum.ch/dokumentation/berichte/doc/NRW.pdf>.
- Muto C.A., Jernigan J.A., Ostrowsky B.E., Richet H.M., Jarvis W.R., Boyce J.M. und Farr B.M., 2003: SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infection control and hospital epidemiology. Vol. 24 (5); 362-386.
- Mutters N.T., Mersch-Sundermann V., Mutters R., Brandt C., Schneider-Brachert W. und Frank U: Control of the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitals - epidemiology and clinical relevance. Deutsches Ärzteblatt International 2013; 110(43): 725–31.
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>.
- NETHMAP 2008 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB & Rinv, 2008.
- Noll I. und Eckmanns T., 2013: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Krankenhaushygiene up2date 2013; 8: 125–136
- NORM/NORM-VET 2008 – Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2009.
- Nowossadeck S., 2013: Demografischer Wandel, Pflegebedürftige und der künftige Bedarf an Pflegekräften. Bundesgesundheitsblatt 2013 56:1040–1047.

Polk RE et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. Clin Infect Dis 2007;44:664-70.

Ratsak C., Guhl B., Zühlke S., Delschen T., 2013: Veterinärantibiotikarückstände in Gülle und Gärresten aus Nordrhein-Westfalen. Environmental Sciences Europe 2013, 25:7 doi:10.1186/2190-4715-25-7.

RESET Verbund - Resistenzen bei Tier und Mensch - gemeinsame Forschung in Deutschland: http://www.bfr.bund.de/de/reset_verbund_resistenzen_bei_tier_und_mensch_gemeinsame_forschung_in_deutschland-127971.html

RESET Verbund Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.

RKI-Homepage, Bereich ART:

http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/ART_inhalt.html.

RKI-Homepage, Bereich Krankenhaushygiene:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/ThemenAZ/I/Info_IfSG.html.

RKI-Homepage, Bereich KRINKO und zugehörige Publikationen:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/kommission_node.html.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 21/2014, Berlin, 2014.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 23/2012, Berlin, 2012.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 25/2013, Berlin, 2013.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 26/2012, Berlin, 2012.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 27/2014, Berlin, 2014.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 32/2013, Berlin, 2013.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 33/2013, Berlin, 2013.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 42/2013, Berlin, 2013.

Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Ausgabe 43/2014, Berlin, 2014.

Rosenfeld R.M., Kay D., 2003: Natural history of untreated otitis media. Laryngoscope 113(10):1645-57.

Rösler U., Laube H., von Salviati C. und Friese A., 2014: ESBL in Deutschland – Eintrag und Austrag zwischen Nutztierhaltung und Umwelt; Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin, Institut für Tier- und Umwelthygiene; Seminar VPH – ESBL – 7. Februar 2014, Hannover.

- Sattelberger, R., Gans, O., Martinez, E.(2005): Veterinärantibiotika in Wirtschaftsdünger und Boden. Berichte BE-272, Umweltbundesamt GmbH, Wien, Umweltbundesamt Österreich. ISBN 3-85457-775-3.
- Schmitt, H., Martinali, B., Stoob, K., Hamscher, G., Beelen, P., Smit, E., Leeuwen, K., Seine, W. (2006a): Antibiotika als Umweltkontaminanten – Effekte auf Bodenbakterien. UWSF –Z. Umweltchem. Ökotox. 18, 110-118
- Schmitt, H., Stoob, K., Hamscher, G., Smit, E., Seinen, W. (2006b): Tetracyclines and Tetracycline Resistance in Agricultural Soils: Microcosm and Field Studies. Microb Ecol. 51, 267-276
- Schröder H., Nink K., Günther J. und Kern W. V., 2003: *Solange sie noch wirken... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/Universität Freiburg.
- Schroeter A. und Käsbohrer A., 2009: Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink.
- Schulz J., Friese A., Klees S., Tenhagen B.-A., Fetsch A., Rösler U., Hartung J., 2012: “Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.”; Appl. Environ. Microbiol. Vol. 78 no. 16. p. 5666-5671.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg), 2010: Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2010.
- Schweickert B., Kern W.V. de With K., Meyer E., Berner R., Kresken, Fellhauer M., Abele-Horn M. und Eckmanns T., 2013: Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56:903–912.
- Seedorf J., 2004: An emission inventory of livestock-related bioaerosols for Lower Saxony, germany. At-mos. Environ., 38: 6565-6581.
- Seedorf J., Schröder M. und Hartung J., 1998: „Emissionen und Immissionen von Bioaerosolen aus einem Entenmaststall.“; Zent. Bl. Hyg. Umweltmed. 201, 387-403.
- Smalla, K. (2014): Effects of veterinary medicines in manure on the abundance and transfer of bacterial antibiotic resistance genes in soil: importance of the rhizosphere and of repeated manure applications. <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/5446273>
- Sonderholm, J.: Wild-Card Patent Extensions as a Means to Incentivize Re-search and Development of Antibiotics. Journal of law, medicine & ethics. 2(2009), 240-246.

SWEDRES 2009 – A report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. STRAMA & The Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, 2010.

UBA (2014b): UBA-Texte 27/2014: Antibiotika und Antiparasitika im Grundwasser unter Standorten mit hoher Viehbesatzdichte

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/antibiotika-antiparasitika-im-grundwasser> unter Download:

http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/publikationen/texte_27_2014_antibiotika_und_antiparasitika_im_grundwasser_unter_standorten_mit_hoher_vieh_besatzdichte_final.pdf.

UBA (2014c): <http://www.umweltbundesamt.de/themen/boden-landwirtschaft/umweltbelastungen-der-landwirtschaft/tierarzneimittel>.

van Rennings L., Merle R., von Münchhausen C., et al., 2013: Variablen zur Beschreibung des Antibiotikaeinsatzes beim Lebensmittel liefernden Tier. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* 126, Heft 7/8 (2013): 297-309. (http://vetline.de/download/bmtw/open_access/bmtw_2013_07_0297.pdf).

van Rennings L., von Münchhausen C., Honscha W., Otilie H., Käsbohrer A., Kreienbrock L., 2013: Repräsentative Verbrauchsmengen-erfassung von Antibiotika in der Nutztierhaltung – Kurzbericht über die Ergebnisse der Studie „VetCAB-Pilot“.

VDI 4257 Blatt 2: 2011-09 Bioaerosole und biologische Agenzien; Emissionsmessungen; Probenahme von Bioaerosolen und Abscheidung in Flüssigkeiten. Berlin: Beuth 2011.

Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung - DIMDI-AMV).

Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV), Ausfertigungsdatum: 31.07.1975, Vollzitat: „Verordnung über tierärztliche Hausapotheken in der Fassung der Bekanntmachung vom 8.Juli 2009 (BGBl. I S. 1760)“; Neugefasst durch Bek. V. 8.7.2009 I 1760.

Veterinary Consumption of Antibiotic (VETCAB), Ausfertigungsdatum: 09. Juli 2013; http://www.vetcab.de/fachinformation_vetcab_20130709.pdf.

von Baum H., Dettenkofer M., Fahr A.-M., Heeg P. und Wendt C., 2006: Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). *Hygiene und Medizin* 2006; S. 30-32.

Walsh, F., Smith, P.D., Owens, S.M., Duffy, B., Frey, J.E. (2014): Restricted streptomycin use in apple orchards did not adversely alter the soil bacteria communities. *Front Microbiol.* doi: 10.3389/fmicb.2013.00383.

Westergaard, K., Müller, A.K., Christensen, S., Bloem, J., Sørensen, S.J. (2001): Effects of Tylosin as a disturbance on the soil microbial community. *Soil Biol. Biochem.* 33, 2061-2071.

WHO Global Action Plan

http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/development_process/en/.

Wiesner E. und Ribbeck R., 2000: *Lexikon der Veterinärmedizin*; 4., völlig neu bearbeitete Auflage; Enke Verlag Stuttgart).

Winckler C., Engels H., Steffens G., Hund-Rinke K., Luckow T., Simon M., 2004:

Ziegelmann A., Benkartek C. und Kramer M.H., 2012: Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie ein Zwischenbericht. *Krankenhaushygiene up2date* 2012; 7: 37-46.